

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N° 15

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame ROYER Christiane

née DUPUIS

née le 19 Septembre 1939 à POUANCE (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le 19 JUIN 1970

PEMPHIGUS :
Possibilités thérapeutiques actuelles
Étude du Service de Dermatologie du C.H.U. d'Angers

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1970

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Madame ROYER Christiane

née DUPUIS

née le 19 Septembre 1939 à POUANCE (Maine-et-Loire)

Présentée et soutenue publiquement le

PEMPHIGUS :
Possibilités thérapeutiques actuelles
Étude du Service de Dermatologie du C.H.U. d'Angers

Président : Monsieur le Professeur FRESSINAUD



FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE d'ANGERS

Doyen Honoraire : Professeur ROUCHY

Professeur Honoraires : MM. DAVID, ROUSSEAU, AMSLER

Le Président du Conseil Transitoire :
Mr J.C. RENIER

L'Assesseur :
Mr H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique

b) Professeur titulaire à titre Personnel

HOCQUET

Parasitologie



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545913_0010

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie Générale

III' - AGREGES

MM. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. ALLAIN	Pharmacologie
AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
BONNIOT	Clinique Médicale B
CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
Mme CAVELLAT	Anesthésie-Réanimation
MM. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
EMILE	Neurologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
GIRAULT	Biochimie Médicale
GROSIEUX	Clinique Gynécologie et Obstétricale
HUREZ	Immunologie - Hématologie
HUYGHUES-DESPOINTES	Biochimie Médicale
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
LARGET-PIET	Pédiatrie génétique
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie Générale
Mlle PRELOT	Zoologie
Mlle QUERO	Microbiologie
Mme SCHNITZLER	Dermatologie-Vénéréologie
M. TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la
Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
ni improbation.

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MA MERE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

En témoignage d'affection.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur FRESSINAUD
Professeur Titulaire de la Chaire de Clinique Médicale B
de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie d'ANGERS
Médecin des Hôpitaux,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette Thèse.

Il nous a toujours réservé le meilleur
accueil et nous a prodigué ses conseils
au cours de nos études.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre très respectueuse admiration
et notre sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE, Monsieur le Professeur H Y

Maitre de Conférences Agrégé de la Chaire
de clinique de Dermato-vénéréologie
à la Faculté Mixte de Médecine et
de Pharmacie d'ANGERS

Qui a bien voulu nous confier ce sujet de
Thèse et nous guider de son enseignement.
Sous sa bienveillante direction, nous
avons acquis dans son Service une prati-
que dermatologique qui nous sera profi-
table dans l'exercice de notre profession

Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre vive gratitude.

A NOTRE MAITRE, Monsieur le Professeur FRESNEAU

Maître de Conférences agrégé de Médecine Générale
et Thérapeutique,

Médecin des Hôpitaux

Dont nous avons eu l'honneur d'être
l'externe.

Nous lui sommes reconnaissant de
tout son enseignement.

Nous le remercions d'avoir bien voulu
accepter d'assister à la présentation
de ce travail.

A NOTRE MAITRE, Monsieur le Professeur JOUBAUD

Maître de Conférences Agrégé de Médecine Générale
et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fort honoré en acceptant
de nous juger.

Nous lui exprimons nos plus vifs remer-
ciements.

P L A N

- 1 - HISTORIQUE
- 2 - CLINIQUE
- 3 - EXAMENS DE LABORATOIRE
 - Biochimie
 - Cytologie
 - Histologie
 - Auto-immunité.
- 4 - THERAPEUTIQUE
 - Médications dites spécifiques
 - Traitements généraux
 - Traitements locaux.
 - Résumé thérapeutique
- 5 - CONCLUSION

Cette étude a été faite avec Monsieur le Professeur HY
qui nous a guidé dans l'étude clinique et biologique
ainsi que dans la rédaction de ce travail.

HISTORIQUE

Pendant longtemps en Dermatologie le mot *PEMPHIGUS* a servi à désigner une lésion élémentaire : la bulle, puis un groupe d'éruptions caractérisées avant tout par les bulles. Peu à peu, un élagage s'est fait en opposant le pemphigus, maladie dystrophique grave au plus haut degré, aux autres dermatoses bulleuses de signification réactionnelle : (intolérance ou allergique) ou imposées par une étiologie bien déterminée (infectieuse, traumatique ou toxique).

Cette distinction d'abord clinique s'est faite grâce aux travaux des écoles françaises (BROCQ, DARIER) et étrangères (DUHRING etc...). Le mérite revient à CIVATTE d'avoir décrit magistralement en 1943 les critères histo-pathologiques qui opposent les deux groupes d'affection. TZANCK et MELKI, par le cyto-diagnostic et BEUTNER par la recherche d'auto-anticorps antiépiderme apportent un des meilleurs arguments de diagnostic positif et différentiel.

Cette dermatose bulleuse reste encore d'étiologie indéterminée malgré les théories virales actuelles. Sa lésion élémentaire consiste en un clivage intra-épidermique par acantholyse ; c'est le dénominateur commun des maladies dites pemphigoïdes présentant quelques divergences cliniques, mais d'évolution spontanément très grave.

Nous étudierons dans ce travail le *PEMPHIGUS VULGAIRE* dont nous avons plusieurs observations et qui est le type de description le plus complet et la forme la plus grave de ce genre de dermatose.

Puis nous étudierons les autres variétés à savoir :

- le *PEMPHIGUS VEGETANT* (une observation)
- le *PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE* (une observation)
- le *PEMPHIGUS FOLIACE* (2 observations).

Nous n'avons pas fait figurer dans cette étude volontairement trois syndromes pemphigoïdes qui sont de véritables entités cliniques différentes des précédentes, c'est-à-dire :

- le *PEMPHIGUS FAMILIAL BENIN DE GOUGEROT - HAILEY* qui est une affection congénitale assez rare en France. Cette forme se rapproche des pemphigus par son histologie, mais en diffère totalement par son caractère congénital et clinique et on a plutôt tendance à l'étudier parallèlement à la maladie de DARIER dont il reste cependant distinct.

- le PEMPHIGUS OCULAIRE ou DERMATITE BULLEUSE muco-synéchiante et atrophiante de LORTAT-JACOB qui se rapproche davantage cliniquement et histologiquement de la maladie de DUHRING.
- le PEMPHIGUS AIGU FEBRILE DES BOUCHERS, maladie qui mériterait de changer de nom, car histologiquement, ce n'est pas un pemphigus et cliniquement, c'est une maladie infectieuse grave et qui était toujours mortelle avant les antibiotiques.

Quant au PEMPHIGUS SUBAIGU MALIN à bulles extensives, il ne nous paraît qu'une forme clinique ou plus exactement, une complication d'un pemphigus, ce qui était fréquent, il y a quelques années, mais qui est beaucoup plus rare aujourd'hui avec les progrès de la thérapeutique.

Le pronostic extrêmement grave de cette affection a été amélioré par les traitements modernes dominés par la corticothérapie ; c'est ce que nous voudrions démontrer par notre modeste statistique.

CLINIQUE

Nous diviserons nos observations en deux groupes basés sur la thérapeutique avant et après la corticothérapie.

1er GROUPE

Ce groupe comprend 5 OBSERVATIONS étudiées entre 1942 et 1953

OBSERVATION n° 1 - *Monsieur B. ..., 58 ans, voyageur de commerce,*

entre dans le service en Mars 1942, pour une éruption bulleuse occupant la presque totalité du thorax avec maximum sur l'abdomen, les joues et quelques éléments sur le visage.

Dans ses antécédents, on ne relève pas de maladie importante sauf peut être, un impétigo bulleux dans l'enfance et un éthylisme discret et encore bien compensé.

Les bulles sont apparues huit jours auparavant sur peau saine sans érythème, sans prurit, sans aucune sensation prémonitoire et en très petit nombre. Au moment de son admission, un certain nombre de bulles ont leur toit déchiré et l'ulcération ainsi mise à nu, suppure ou est déjà recouverte de croûtes. L'ensemble a une odeur nauséabonde. Sur les membres apparaissent des éléments nouveaux. Le signe de NIKOLSKY est positif, signe clinique important qui sera expliqué par l'histologie. Quelques éléments péri-buccaux et palpébraux provoquent des exsudats et les paupières sont collées. Au palais et sur la face interne des joues siègent quelques ulcérations douloureuses, reliquats de bulles. L'état général est atteint, la température est à 38° 5, cependant l'appétit est conservé.

Malgré les soins locaux : pulvérisations, colorants, tels que mercurochrome et solution de Milian, les lésions cutanées continuent leur évolution et la suppuration persiste. De nouveaux éléments apparaissent et la température s'élève.

On commence alors un traitement par le Moranyl 0,5 g intra-veineux. La même dose est injectée trois jours après et bien supportée ; cinq jours après, on augmente la dose à 1 g. puis on injecte deux fois 1 g. à distance de cinq jours, soit un total de 4 grammes en vingt jours.

Malgré cette thérapeutique héroïque et la thérapeutique générale (sérum, toni-cardiaques), malgré un début de cicatrisation des bulles, l'état général s'aggrave, on trouve des traces d'albumine dans les urines, puis il y a oligurie, ce qui nous empêche de continuer le moranyl, le malade tombe dans le coma et meurt.

Il semble bien que nous ayons eu affaire à un *PEMPHIGUS SUBAIGU*. L'évolution fatale a été particulièrement rapide malgré le moranyl qui a été bien supporté mais inefficace.

OBSERVATION n° 2 - *Mme B. ..., âgée de 48 ans,*

entre dans le service au mois de mai 1947.

Le début de la maladie commence au cours de l'année 1942. Traitée par radiothérapie pour un fibrome utérin, la malade voit apparaître sur l'abdomen des plaques rouges, rapidement squameuses qui s'étendent très progressivement sans aucune douleur au thorax, sur la face et enfin au niveau des membres inférieurs. L'extension se fait à tous les téguments au bout de trois années.

Au mois d'Octobre 1946, les premières bulles surviennent, sans aucun signe subjectif, sur les doigts. Rapidement, elles s'affaissent et disparaissent en laissant rougeurs et squames. Les poussées se succèdent alors pendant quatre mois.

Elle entre alors dans notre service avec un tableau d'érythrodermie exfoliante généralisée, touchant la totalité des téguments. Il n'existe pas un intervalle de peau saine mais toutes les muqueuses paraissent indemnes. Sur un fond érythémateux, il existe des squames adhérentes sous lesquelles se cache un magma jaunâtre nauséabond. Des lésions de pyodermite sont surajoutées aux lésions érythrodermiques et la température élevée présente des oscillations importantes. Les phanères sont également atteintes : les ongles sont striés et cassants, le cuir chevelu envahi par des croûtes squameuses est le siège d'une alopecie diffuse. Le signe de Nikolsky est difficile à mettre en évidence, mais il existe.

L'ensemble de ce tableau évoque cliniquement le *PEMPHIGUS FOLIACE* de CASENAVE.

Les examens de laboratoire nous apportent quelques arguments positifs :

- . Globules blancs 10.200
- . Eosinophiles 16 %

Mais il n'existe à son arrivée, ni trouble métabolique, ni trouble électrolytique.

Du fait de l'étendue des lésions, la malade est installée sur un lit de son stérilisé. De nombreux traitements sont entrepris pour améliorer l'érythrodermie exfoliante.

- des traitements locaux antiseptiques (permanganate, mercurochrome, violet de gentiane).

Le résultat est satisfaisant sur l'éruption cutanée.

quant au traitement général, nous essayons les arsénobenzènes, puis des médications opothérapiques, et polyvitaminiques.

Malgré l'insuccès de ces différents traitements, l'état général est demeuré constamment stationnaire.

Au mois d'Août 1948, des complications de décubitus surviennent, la situation paraît désespérée, il existe des troubles métaboliques :

- Hématocrite	34
- Hémoglobine	80 %
- Protéines	62,5 g/l
<u>sérine</u>	
Globuline	= 0,77

Une série de transfusions et d'injections de plasma rétablit la situation. Au fur et à mesure que la courbe de l'hématocrite se normalise, l'état général et cutané s'améliorent. Les chutes de la courbe de l'hématocrite correspondent à des poussées bulleuses.

C'est en Mai 1949, que l'examen histologique d'une biopsie de bulle fait par le Professeur DUPERRAT montre :

- "Au-dessous des squames kératosiques, quelques plages superficielles de dilacération à type d'acantholyse. Il existe en profondeur un infiltrat inflammatoire dermique important. Un tel résultat signant la présence de cellules acantholytiques confirme le résultat de PEMPHIGUS FOLIACE."

Un traitement d'auréomycine à raison de 2 grammes par jour associé aux extraits thyroïdiens 0,10 g. par jour, amène une discrète amélioration, mais en raison des troubles du comportement et d'une amnésie que présente la malade, la médication est suspendue.

Par la suite, les poussées bulleuses sont jugulées par plusieurs séries de moranyl parfaitement bien supportées de 1950 à 1952 ; au début de 1953, lors d'une poussée bulleuse un prélèvement est pratiqué et le Professeur DUPERRAT confirme :

- " Il existe des décollements bulleux superficiels avec des ébauches d'acantholyse. Le derme est le siège d'infiltrats très compacts riches en plasmocytes. Ces infiltrats contiennent du pigment émigré en profondeur. Conclusion : cet aspect évoque le *PEMPHIGUS FOLIACE*."

Un traitement d'auréomycine (2 g par jour) et de quinacrine (0,40 g par jour) met fin à cette flambée au bout de plusieurs mois. Les doses ont été réparties pour atteindre un total de 180 grammes d'auréomycine et de 36 grammes de quinacrine sans qu'aucun accident ne se soit manifesté si ce n'est une xanthodermie généralisée aux téguments. Un nouveau traitement est ensuite établi afin d'essayer de nettoyer complètement la malade de sa dermatose. Il s'agit d'injections de sublimé à 1 % préconisé par SONNENBERG. Mais le résultat clinique n'est pas satisfaisant et nous reprenons le traitement par le Moranyl. Puis, son état s'étant amélioré après un nouveau traitement de Quinacrine et Auréomycine, sur la demande de sa famille, elle sort. Nous la perdons de vue pendant 14 ans. Nous l'avons revue à une consultation en 1968, pour une mycose banale et nous avons constaté que notre malade était totalement "guérie" de son pemphigus ayant abandonné tout traitement depuis cinq ans. Il n'existe même plus de zones cicatricielles.

Cette observation paraît intéressante d'une part par sa longue évolution (recul de 23 ans) et les différentes phases qui l'ont marquée, mais surtout par les résultats thérapeutiques. En effet, parmi les nombreux essais thérapeutiques, seules se sont montrées efficaces, les transfusions sanguines et les injections de plasma d'une part, les associations Quinacrine-Auréomycine et le Moranyl d'autre part.

Il convient de signaler que c'est notre seule malade parmi les cinq pemphigus hospitalisés dans notre service avant l'ère de la corticothérapie, qui n'ait pas eu une évolution fatale.

OBSERVATION n° 3 - Monsieur K. ... 40 ans,

est hospitalisé en février 1950 pour éruption bulleuse généralisée ayant débuté dans la bouche deux mois plus tôt par des éléments un peu rouges puis ulcéreux qui avaient été pris pour des aphtes. Quelques jours avant son entrée à l'hôpital, il est apparu sur tout le corps de nombreuses bulles, d'abord aux cuisses puis sur l'abdomen, le dos, le cou et enfin les membres.

A l'examen, ce sont des bulles tendues, transparentes, renfermant un liquide citrin, apparues en peau saine : quelques bulles ont tendance à se réunir et d'autres qui se sont infectées, sont cernées par une aréole érythémateuse et contiennent un liquide louche. Les muqueuses sont rouges enflammées et douloureuses.

Huit jours après son entrée à l'hôpital, on observe de véritables ulcérations par éclatement du toit de la bulle. Les espaces de peau en apparence saine desquament. Il n'y a pas de douleur spontanée mais le contact des draps est douloureux et le malade est mis sous un cerceau. Le signe de Nikolsky est positif. La face n'est pas atteinte, mais il existe une stomatite importante, la langue et les lèvres sont rouges, recouvertes de fuliginosités. L'alimentation, de ce fait, est rendue difficile et les aliments doivent être absorbés à l'état liquide.

L'état général est mauvais, l'amaigrissement important, les urines rares, mais sans albumine. La température modérée au début augmente progressivement.

C'est le tableau clinique du *PEMPHIGUS VULGAIRE*.

Un traitement local antiseptique est mis en oeuvre avec des colorants et des pulvérisations de sérum physiologique. Une couverture de pénicilline est établie et on institue un traitement de Moranyi intra musculaire tous les cinq jours, aux doses 0.5 g puis de 1g.

Dès la troisième piqûre, on obtient une amélioration des éléments bulleux et une cicatrisation des ulcérations, mais l'état général continue à s'aggraver, la température dépasse 38°, le malade se cachectise et meurt au vingtième jour en hyperthermie à 41°.

OBSERVATION n° 4 - Mme M. ... âgée de 60 ans

est entrée dans le service le 5 Janvier 1953.

En septembre 1952, elle vit apparaître aux jambes des bulles sans aucun phénomène douloureux, bulles qui gagnèrent rapidement la racine des membres. Deux mois après cette apparition, il y a dissémination bulleuse sur le tronc, la face, les membres supérieurs. Elle reçoit un traitement par le Docteur MENARD, de Quinacrine (0,50 gr) et d'Auréomycine (1,5 gr) associé à des badigeonnages de mercurochrome à 1%. Mais l'éruption se généralise.

Ce mode de début en deux temps n'est pas étonnant et se retrouve dans de nombreuses observations médicales, mais chez cette malade, il a été relativement court puisqu'il n'a duré qu'un mois et demi environ.

A son entrée, la malade présente une éruption bulleuse généralisée ; les bulles sont de dimension variable allant de la grosseur d'un pois à celle d'un oeuf et même davantage au point de contact (dos et fesses par exemple). Elles forment des saillies hémisphériques transparentes dont le liquide se trouble très rapidement. Ces bulles se multiplient par poussées incessantes, elles couvrent presque tout le corps et prédominent en particulier sur les régions soumises à des pressions. Elles se rompent facilement pour mettre à jour une surface rouge vif. Le signe de Nikolsky est positif.

Il existe quelques bulles éphémères sur la muqueuse buccale ; la région péri-oculaire a été le siège de poussées importantes. En disparaissant les bulles ont fait place à des croûtelles brunâtres qui sont douloureuses pour le malade. Les phénomènes subjectifs étaient pratiquement inexistants pendant les premières semaines, mais ensuite le malade a présenté un prurit douloureux et variable, suivant les jours, dans son intensité.

Les phénomènes généraux sont peu marqués, la pyrexie est modérée mais l'asthénie et l'amaigrissement sont particulièrement accusés.

L'examen cyto-bactériologique du liquide est stérile et de l'hémogramme nous retenons une éosinophilie à 6 %.

L'histologie dont l'interprétation a été faite par le Professeur DELARUE signe le diagnostic de *PEMPHIGUS*.

- " L'épiderme légèrement hyperkératosique est clivé en deux régions juxtaposées et contient ainsi deux bulles intra-épidermiques. La formation de ces bulles résulte bien d'un clivage de l'épaisseur de l'épiderme sous l'effet d'altérations évidentes des éléments malpighiens qui présentent dans cette zone moyenne des phénomènes d'altérations dégénératives nécrobiotiques. Le liquide qui remplit les bulles est occupé par de multiples débris cellulaires malpighiens. On n'y voit pas de cellules inflammatoires notamment des cellules éosinophiles. Cette image réalise l'aspect d'une dermatose bulleuse à bulles intra-épidermiques. Il s'agit donc d'un *PEMPHIGUS VULGAIRE*".

On traite alors la malade par le Moranyl à raison de 0,5 gr intra-veineux, dose qui sera injectée à nouveau trois jours plus tard ; mais en raison d'une poussée aiguë, on adjoit des analeptiques cardio-respiratoires ; vitamine C ; extraits hépatiques et surrénaux. Malgré cette réanimation, l'état de la malade s'altère, la fièvre s'installe. Bien que la malade ait reçu une dose totale de 4 gr de Moranyl, la poussée bulleuse n'est pas jugulée et la malade décède le 22 Janvier 1953.

OBSERVATION 5 - Cette observation est celle d'une malade très âgée atteinte de PEMPHIGUS et qui va bénéficier des premiers essais de corticothérapie.

Agée, de 82 ans, Madame .B. ...

entre dans notre service le 9 Novembre 1953.

C'est au début de ce même mois qu'apparaît sans douleur au niveau de l'ombilic, la première bulle. Rapidement extensive, elle renferme un liquide clair sous tension. Puis brusquement de nombreuses autres bulles se disséminent un peu partout sur le reste du corps. De citrin, le contenu des bulles devient séro-sanglant en même temps que les bulles s'accroissent de façon considérable jusqu'à devenir de véritables placards bulleux. La température est modérée, mais l'état général est si mauvais que l'hospitalisation est acceptée.

A son entrée, de véritables ulcérations couvrent le corps et les membres de la malade. Disséminées sur l'abdomen, le dos, et les membres, quelques vésico-bulles sont encore tendues par un liquide séro-hémorragique. Les muqueuses sont également atteintes par des lésions ulcérées, la langue rôtie est fissurée sur ses bords. A la face interne des joues, il existe des ulcérations punctiformes mais nombreuses.

Devant ce tableau de *PEMPHIGUS VULGAIRE*, non vérifié à cette date par l'histologie, nous mettons en oeuvre :

- . un traitement local antiseptique avec mise à plat des bulles et désinfection des placards au violet de gentiane.
- . une ouverture d'Auréomycine 0,30 gr par jour est établie et on institue un des premiers traitements cortisoniques : 75 mg de Cortisone intra-musculaire.

Malgré la réhydratation, menée parallèlement aux traitements spécifiques après 4 jours de traitement, la malade décède.

II - GROUPE

Ce groupe comprend Les OBSERVATIONS recueillies de 1965 à 1969.

OBSERVATION n° 1 - *Monsieur M. ... agriculteur, âgé de 61 ans,*

entre dans le service le 2 Juillet 1965 pour
"Staphylococcie cutanée".

Depuis un an, le malade présente une trichophytie de la barbe qui ne cède pas au traitement suivi de façon décousue par celui-ci. Au mois de Juin 1965, le malade constate l'apparition simultanée de bulles péri-buccales et de petites lésions buccales très douloureuses. Quelques jours après, l'éruption bulleuse s'étend à tout le corps, se localisant principalement au niveau des plis de flexion, des fesses et des genoux. L'état général est bon, il n'y a pas de fièvre mais devant l'extension des lésions, l'hospitalisation est demandée.

Il entre dans le service en Juillet 1965 avec un état général satisfaisant. La dysphagie entraînée par l'atteinte bucco-pharyngée n'a pas causé de dénutrition telle qu'il est classique de le voir. En effet, le temps qui sépare l'atteinte muqueuse de l'explosion cutanée a été très court.

Sur le visage, des bulles de grosseur différente à contenu séreux sous tension, envahissent les commissures labiales. A l'intérieur de la bouche, quelques érosions de contour géographique parsèment la face interne de la muqueuse jugale droite. La langue paraît saine.

Sur le corps, il existe au niveau des bras quelques placards de bulles dont le toit n'a pas été arraché. Ces bulles sont remplies d'un liquide citrin, non purulent, ni hémorragique. Au niveau de certains plis, sur les fesses, sur la face externe des genoux de larges ulcérations, vestiges de lésions bulleuses, s'étaient suintantes ; elles sont survenues en peau saine, sans signe objectif important comme on le rencontre dans d'autres maladies bulleuses. A la périphérie de ces lésions, la pression des doigts sur la peau détache un lambeau cutané. Le signe de Nikolsky est donc présent.

Le cyto-diagnostic pratiqué immédiatement au lit du malade met en évidence des cellules isolées monomorphes augmentées de volume avec des modifications du noyau.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE (Professeur SIMARD) pratiqué à la face antérieure de la cuisse montre que :

- "la bulle est en situation intra-épidermique suprabasale en une large zone. Son toit épidermique n'est pas nécrosé. Son contenu est constitué de filaments de fibrine, de débris nécrotiques, d'un assez grand nombre de cellules inflammatoires et surtout d'éléments malpighiens soit isolés, soit souvent en petits amas sans aboutir à des éléments monstrueux, ces cellules malpighiennes possèdent fréquemment des noyaux relativement volumineux, hyperchromatiques, nucléolés, légèrement encochés, déformés.

Au niveau des berges de la bulle, celle-ci est comme prolongée par des fentes intra-épidermiques entraînées par une importante acantholyse".

Comme l'évoquait la clinique, il s'agit en effet d'un PEMPHIGUS VULGAIRE.

Quant aux examens de laboratoire ils nous montrent :

- une hyperleucocytose à 10.400
- une éosinophilie à 4 %
- une protidémie à 65 grammes
- gamma globulinémie à 15 %

$$\text{rapport } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,77$$

- pas de troubles électrolytiques (Cl = 104 mEq/l
(Na = 140 mEq/l.
(K = 4,6 mEq/l
- urée 0,42 g

Nous instituons un traitement corticoïde avec le phosphate de bétaméthasone (Betnésol). La dose d'attaque est de 5 mg par jour pendant deux jours associées à des injections intra-musculaires de pénicilline. Au bout de 10 jours de traitement, nous diminuerons très progressivement les doses de Betnésol, et nous associons à la Pénicilline de l'Auréomycine, à la dose de 250 mg pour atteindre très progressivement la dose de 1 g par jour.

Nous avons essayé de joindre au traitement ci dessus un antipaludéen de synthèse : la Quinacrine à dose très progressive de 0,10 g à 0,30 g par jour. Ce qui nous aurait permis de diminuer la dose de phosphate de bétaméthasone. Mais, en raison d'une azotémie élevée en cours de traitement (0,82 gr) nous l'avons abandonné. Après une phase stationnaire de quatre jours, on constate une amélioration cutanée. Les ulcérations sont en voie de cicatrisation, les bulles s'assèchent, il n'y a pas d'éléments nouveaux.

La dose minimale obtenue est de 2 mg, mais vingt jours après le début du traitement, quelques petites bulles réapparaissent sur le pilier antérieur droit et nous suspendons la sortie envisagée du malade. Contre notre gré il quitte le service. Nous proposons d'augmenter à 3 mg pendant le délai le plus court possible la dose de phosphate de bétaméthasone et en accord avec son Médecin traitant d'adapter son traitement à l'évolution des lésions.

Pendant six mois, nous n'entendons plus parler de ce malade, mais une deuxième hospitalisation de Janvier à Février 1966 est motivée par une deuxième poussée de bulles dans la cavité buccale et sur la lèvre inférieure.

Cette dernière est recouverte de croûtelles et fissurée en de nombreux endroits. Des ulcérations suintantes ont envahi les commissures labiales.

Sur la partie antérieure du thorax, une large plage érosive ponctuée d'éléments bulleux fait souffrir le malade. Le dos n'a aucune trace de lésions pemphigoïdes. Sur la face antéro-interne de la cuisse gauche il existe des placards croûteux impétiginisés vestiges de bulles.

Cette atteinte cutanéomuqueuse contraste avec l'état général du malade qui est satisfaisant.

Le traitement conseillé lors de sa première hospitalisation a été suivi de façon très fantaisiste. De ce fait, il ne présente aucune complication due à la corticothérapie prolongée. D'emblée, nous reprenons notre dose d'attaque dont les résultats sur d'autres malades nous ont donné satisfaction : 2,5 mg de phosphate de Bétaméthasone associés à de l'Auréomycine. La poussée bulleuse est enrayée. La désinfection des placards impétiginisés par des solutions de colorants éosine ou violet de gentiane est rapide. La cicatrisation des éléments de la face est en cours. Seules les érosions de la cavité buccale, lésions primitives de la maladie, persistent malgré de nombreux bains de bouche avec des antiseptiques variés ou des attouchements au borate de soude.

Devant l'amélioration constatée, le malade à nouveau manifeste le désir de rentrer très vite dans son foyer.

Nous le confions de nouveau à son Médecin avec le traitement suivant : 1,5 mg par jour de phosphate de bétaméthasone associé à 0,30 gr de Quinercyl par jour pendant trois semaines. Ensuite nous conseillons de donner au malade Betnésol - Auréomycine (1,5 mg 750 mg) quotidiennement pendant quinze jours. Il est convenu que le malade viendra nous voir alors en consultation.

Pendant trois années nous le perdons de vue ; il accepte de se présenter à notre consultation le 29 Octobre 1969. Nous apprenons alors que depuis Février 1969, il a cessé tout traitement. Durant trois années, la corticothérapie a été bien suivie et il n'a présenté aucune lésion bulleuse. Seules persistent des érosions des piliers antérieurs dont les contours arrondis évoquent la nature bulleuse. La partie supérieure du pharynx est le siège d'une stomatite qui a toujours persisté, entraînant une gêne à l'alimentation ; le reste du corps ne présente aucune cicatrice pigmentée que nous avons coutume de retrouver chez certains de nos malades.

Ainsi chez ce malade atteint d'un PEMPHIGUS VULTAIRE, l'atteinte muqueuse qui a inauguré la maladie semble rebelle à tout traitement. Cette même constatation a été faite chez nos deux autres malades atteints de cette même variété de PEMPHIGUS.

Y-a-t-il là une indication à reprendre, la corticothérapie avec ses risques possibles ? Nous proposons de continuer les désinfectants locaux et dès la moindre apparition de bulles de venir en consultation de Dermatologie. La recherche d'anticorps anti-épiderme nous revient faiblement positive au 1/50ème. Tout traitement corticoïde est suspendu, le malade restant sous surveillance médicale.

OBSERVATION n° 2 - Monsieur Y. ... âgé de 53 ans.

entre dans le service le 27 Septembre 1965 pour une éruption bulleuse généralisée.

Le début de la maladie se manifeste au mois de Juin 1965 par des lésions bullo-ulcéreuses des commissures labiales et de la face interne des joues qui ont été considérées à tort comme des "aphtes" et traitées par de petites doses de Cortisone.

Dans les semaines précédant son hospitalisation apparaissent des bulles sur le tronc, l'abdomen, les plis axillaires et inguinaux, le dos et la région lombo-fessière. Ces bulles sont apparues en peau saine sans signe subjectif, tendues par un liquide clair au début, devenant rapidement purulent.

A l'entrée du malade, on note dans la bouche des séquelles de bulles sous forme d'ulcérations. La langue est fuligineuse, l'alimentation solide est difficile ; sur les téguments, en particulier dans les plis, on observe chaque jour de nouvelles bulles de un à trois centimètres de diamètre, tendues par un liquide clair citrin ; en moins de 24 heures le liquide devient trouble. D'autre part soit par coalescence des éléments, soit spontanément, il se produit de grands décollements épidermiques sur tout le thorax, les joues et les membres supérieurs. Les ulcérations ainsi formées sont douloureuses et suppurent.

Le signe de Nikolsky est positif.

Le cyto-diagnostic montre des cellules malpighiennes acantholytiques en placards, ces cellules ont un cytoplasme abondant bleuté, avec condensation périphérique, des noyaux un peu augmentés de volume et de gros nucléoles. Mais leur contour reste assez régulier.

L'histologie est beaucoup moins typique puisqu'elle nous montre une bulle développée au niveau de la partie superficielle de l'épiderme, le plancher étant formé par le corps muqueux de Malpighi et le plafond par deux assises de la granuleuse. La bulle contient des polynucléaires altérés et le derme est sillonné par des capillaires entourés d'un manchon inflammatoire.

Une deuxième biopsie pratiquée quelques semaines plus tard montre une image sensiblement identique, mais la lumière de la bulle est totalement vide, sans aucun élément cellulaire (ce qui élimine l'impétigo ou la pustulose sous cornée de Sneddon et Wilkinson).

Cette image histologique qu'on peut considérer comme non conforme à la description de A. CIVATTE dans le *PEMPHIGUS VULGAIRE*, nous oblige malgré la clinique et le cyto-diagnostic à discuter le diagnostic de pemphigus vulgaire.

En fait, un certain nombre d'auteurs (DEGOS, de GRACIANSKY) admettent des clivages sous la couche cornée comme dans l'impétigo. CIVATTE pense que les clivages superficiels sont des diverticules de bulle profonde tandis que FASSOTTE (arc. Belges 4, 239-450, 1948) pense qu'il s'agit de cas à évolution moins grave.

Nous évoquons enfin une autre hypothèse : celle d'une image de *PEMPHIGUS FOLIACE*. Assez rapidement, dans les semaines qui suivent les faits semblent nous donner raison. En effet, soit spontanément, soit sous l'influence du traitement, les bulles s'assèchent progressivement et sont remplacées par une desquamation de type érythrodermique (cf. *histo. No 1, 1'*)

Les examens de laboratoire sont peu perturbés .

- Hyperleucocytose à 14.600
- Glycémie et urée normales
- Hypoprotidémie à 59
- Gamma-globulinémie à 25 %
- $\frac{\text{Sérine}}{\text{globuline}} = 1,32$
- le liquide de bulle : 74 % de polynucléaires
23 % de lymphocytes
3 % de monocytes
mais pas d'éosinophiles.

On établit alors sous protection antibiotique d'auréomycine (1 gr) un traitement corticoïde avec 6 mgr de phosphate disodique de Bétaméthasone (Betnesol) renforcés par 40 mg d'acétate de Méthyl prednisolone (Triamcinolone) ; ceci permet d'obtenir une diminution progressive des bulles et la cicatrisation des ulcérations qui laissent des macules pigmentées.

Le signe de Nikolsky disparaît également :

Après une amélioration suffisante, on diminue les doses très progressivement pour arriver au mois de Décembre (soit 3 mois après l'hospitalisation, à une dose-plancher de 1,5 mg de phosphate disodique de Bétaméthasone (Betnesol).

Cependant la transformation cutanée s'est faite vers l'érythrodermie desquamative, et malgré les antibiotiques, les soins locaux (pulvérisations antiseptiques et bains permanganatés) des complications infectieuses se produisent :

Chez ce malade qui est un bronchitique chronique, l'infection pulmonaire s'installe, la dyspnée devient importante et les crachats purulents contiennent du candida albicans. Puis, il se produit une infection urinaire avec cystite. L'examen cyto-bactériologique révèle que les urines contiennent du candida albicans et du staphylocoque pathogène.

En décembre 1965, la température oscille entre 39° et 40°, l'hémoculture révèle une septicémie à staphylocoques tandis qu'il se forme un abcès à staphylocoques de la fesse droite avec décollement important qui nécessite drainage et aspiration.

De novembre 1965 à février 1966, de nombreuses perfusions sont pratiquées pour équilibrer son ionogramme.

En janvier 1966, la température plafonne à 40 ° et le malade se cachectise ; des escarres apparaissent au point de contact et il se produit une phlébite de la jambe droite. Parallèlement l'état cutané reste stationnaire.

Devant l'échec des différentes thérapeutiques utilisées (antibiothérapie, réanimation) on décide de faire de la rifocine intra-veineuse. La forme spéciale intra-veineuse n'étant pas encore

commercialisée , on utilise la rifocine intra-musculaire en perfusions lentes intra-veineuses. Le résultat est spectaculaire. La température baisse, l'hémoculture devient négative et l'état général s'améliore.

En Mai 1966, l'état du malade s'est suffisamment amélioré pour qu'il puisse rentrer chez lui avec un traitement d'entretien de 16 mg de Triamcinolone associé sous surveillance médicale à un antipaludéen de synthèse (Quinercyl -0,30 gr) et à de l'Aureomycine (1 gr).

Un mois plus tard (Juillet 1966) le malade est à nouveau hospitalisé, son état s'est aggravé, des bulles sont réapparues dans la bouche, sur les lèvres et à la face. Les régions inguinales sont le siège d'un intertrigo bulleux extrêmement douloureux. Le signe de Nikolsky existe à nouveau. Sur les membres inférieurs se développent de nombreuses vésico-bulles et sur l'abdomen de véritables décollements bulleux.

Les corticoïdes et les antibiotiques sont repris à doses modérées. Le phosphate de bétaméthasone est remplacé par le 16 bêta-méthyl prédnisone (Betalone) en raison d'un syndrome de Cushing assez marqué.

Après un court séjour dans sa famille, le malade rentre dans le service au mois de Novembre pour subir des examens de routine et adapter son traitement car il existe toujours quelques petites bulles disséminées sur la région dorso-lombaire.

L'examen cyto-bactériologique des bulles ne met en évidence que des staphylocoques mais celui des crachats et des urines est devenu négatif. La formule sanguine est redevenue normale, les globules rouges s'élevant à 4.800.000.

L'examen cardio-vasculaire fait à plusieurs reprises montre uniquement un coeur pulmonaire chez un bronchitique chronique avec dilatation bronchique.

Des examens ophtalmologiques ont été demandés et ceci d'autant plus régulièrement qu'à plusieurs reprises le relai thérapeutique a été pris avec des antipaludéens de synthèse : en Avril, Juillet et Novembre 1966, les examens ont été totalement négatifs avec une acuité visuelle bilatérale à 10/10ème. Les cornées étaient absolument normales à cette époque.

A la fin du mois de Novembre 1966, le malade fait une insuffisance respiratoire aiguë et entre d'urgence dans le service de réanimation puis après sédation de la crise sous corticoïdes, drainage bronchique, il revient dans le service de dermatologie au mois de Décembre 1966.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont fortement perturbées par suite d'un syndrome obstructif par scléro-emphysème.

Les bruits du coeur sont assourdis, la tension artérielle est à 13/9 et les membres inférieurs sont le siège d'un oedème important.

L'Electrocardiogramme met en évidence une déviation axiale gauche et une ischémie myocardique antéro-latérale.

Au début de l'année 1967, la palpation du ventre met en évidence une tumeur rénitente sous ombilicale à droite de la ligne médiane. La tumeur est indolore. Un lavement baryté ne donne aucun renseignement. Le malade est montré au gastro-entérologue qui évoque la possibilité d'un faux kyste du pancréas, mais le chirurgien refuse l'exploration en raison de l'état de la peau. Les téguments sont toujours, en effet, le siège d'éruptions bulleuses intermittentes de type pemphigoïde ainsi que de poussées de dermites pustulo-vésiculeuses à staphylocoques des extrémités et des plis.

A partir de cette période, les incidents vont se multiplier :

- le 1er février 1967, le malade fait un zona intercostal gauche avec des douleurs névralgiques importantes. Une dizaine de jours plus tard, un essaimage de vésicules se fait à distance, vésicules de même type que le zona tandis qu'on voit apparaître quelques éléments bulleux de type pemphigoïde dans la bouche et dans les plis. La température est à 39° et l'on est obligé de renforcer la thérapeutique : une série de rifocine intra-musculaire permet d'éteindre cette poussée.
- Quelques jours plus tard, vers la fin du mois de Mars, il apparaît sur l'abdomen des taches érythémateuses qui s'agrandissent en quelques jours formant des arcs de cercle roses et des anneaux à marche centrifuge, sans prurit, sans douleur, ni aucun autre signe fonctionnel et sans desquamation. Au toucher le bord des anneaux est très largement saillant.

L'examen histologique montre : un revêtement malpighien ortho-kératosique légèrement hyperplasique et sur place une discrète exocytose à polynucléaires. Dans le derme, il existe de nombreux capillaires entourés de halos inflammatoires composés de lymphocytes et d'histiocytes. Quelques macrophages sont chargés de mélanine.

C'est l'image d'une dermo-épidermite subaiguë non spécifique.

- Au mois d'Avril 1967 des érythèmes polycycliques et de véritables anneaux s'effaçant à la vitro-pression se forment sur la région lombaire, la marche centrifuge devient de plus en plus rapide et vers la fin du mois, les éléments lombaires qui se sont fragmentés, ont rejoint les éléments abdominaux formant une vaste ceinture érythémateuse. Le centre des anneaux les plus anciens se fripe et devient légèrement squameux. La jonction de plusieurs anneaux finit par former des placards violacés qui envahissent tout le thorax tandis que le bord de ces nappes se met à desquamer et que l'érythème déborde largement le thorax pour aboutir à une véritable érythrodermie.

Des bulles apparaissent à nouveau dans la bouche. L'épiderme se décolle pour former de vastes bulles aux points de pression (hanches, omoplates etc...)

Malgré les soins locaux avec des colorants, des pulvérisations à la rifocine et l'antibiothérapie variée, malgré la corticothérapie le malade présente le tableau clinique d'un grand infecté, l'état général devient inquiétant. Le toit des bulles s'étant effondré, le malade prend l'aspect d'un grand brûlé avec des surfaces importantes suintantes et douloureuses.

La muqueuse buccale, siège également de bulles, reste très enflammée, les phanères sont atteints, les cheveux se raréfient, les ongles tombent. La température oscille entre 39 et 40°.

Un traitement local et général intensif est mis en oeuvre, la dose de Bétalone est portée à 40 mg sous polyantibiothérapie et encore une fois peu à peu l'état cutané s'améliore.

Cependant à la fin de cette poussée érythrodermique, l'attention est attirée vers les yeux qui présentent un peu de conjonctivite avec bléphrite.

Un examen ophtalmologique pratiqué le 14 Avril 1967 (Professeur HERMANN et Dr HALLOT-BOYER) montre une acuité visuelle bilatérale de 9/10ème, mais le malade se plaint de picotements. A la lampe à fente, on constate surtout du côté gauche, de nombreux petits points cornéens de desquamation épithéliale prenant la fluorescéine ; la conjonctive offre un aspect dépoli et desquamé. Le fond de l'oeil est normal.

Un mois plus tard, le 16 Mai, un examen bactériologique des sécrétions oculaires donne à la culture du pyocyanique et du staphylocoque pathogène. Le malade qui a pourtant été soigné entre temps (collyres, à l'atropine, tifomycine et pommage vitaminée) présente une nécrose presque totale de la cornée de l'oeil gauche, cornée trouble

presque opaque, largement érodée dans sa partie centrale, le même aspect bien qu'atténué atteint l'oeil droit.

Pour éviter la perforation, l'Ophtalmologiste décide de pratiquer un recouvrement conjonctival total des deux côtés. L'intervention est pratiquée le 16 Juin 1967 (Professeur HERMANN).

Du côté gauche on décolle la conjonctive et on suture les deux volets au devant de la cornée à la soie 00. La cornée est extrêmement mince en son centre et réduite à la membrane de Descemet. La chambre antérieure est inexistante.

Du côté droit, l'Ophtalmologiste dissèque la conjonctive de la même manière mais la cornée se rompt provoquant l'expulsion du cristallin et d'une partie du corps vitré, ce qui entraîne automatiquement l'éviscération du globe.

L'examen histologique a montré que cet oeil était atteint d'un ulcère granulomateux de la cornée. Ce granulome inflammatoire occupait toute l'épaisseur de la cornée ; il était oedémateux et même angiomateux. Cependant il n'a pas été constaté de décollement bulleux.

Vers le sixième jour, les sutures conjonctivales de l'oeil gauche tombent. La partie centrale de la cornée paraît toujours très mince, mais l'anneau cornéen périphérique est vascularisé. La cornée et l'iris semblent faire bloc et l'état de cet oeil se stabilise définitivement. Le malade conserve une simple perception lumineuse.

De façon concomitante, le malade fait deux crises douloureuses abdominales. Il ressent de vives douleurs sous ombilicales, avec paroxysmes et irradiation dans les fosses iliaques.

A la palpation, on sent nettement une tuméfaction sous ombilicale à bord supérieur arrondi, avec une matité à la percussion

et une tendance à augmenter de volume. Par ailleurs, l'abdomen est ballonné et météorisé. Des radiographies, après lavement baryté, montrent un abaissement du transverse sans anomalie pariétale, quelques calcifications para-vertébrales et des ganglions mésentériques. Un transit du tractus digestif permet de constater au niveau du cadre duodénal l'absence de réplétion de D 3 . En position couchée, l'estomac est refoulé vers le haut par une masse arrondie dans laquelle se projette une image crétaquée.

Plusieurs diagnostics différentiels se posent : entre autres la tumeur de l'épiploon, de la paroi et toujours le faux kyste du pancréas.

En juillet et Août 1967, la température redevient subnormale ; mais une ascite importante s'établit masquant la tumeur abdominale.

- . aspect séreux,
- . cytologie : 5 % de polynucléaires, 5 % de cellules mésothéliales normales, 90 % lymphocytes, aucun élément atypique, pas de germe et les cultures restent stériles après 48 heures d'étuve.
- . Rivalta +
- . albumine 30
- . Chlorure 5
- . Il n'existe dans le culot de centrifugation aucune cellule maligne.

- . L'amylasémie est à 25 U.S.
- . L'amylase urinaire à 563 U.S.
- . Le dosage des transaminases est normal SGPT 32
SGOT 30

L'ascite prend rapidement un tel volume qu'on est amené à ponctionner mais le liquide se reforme aussi abondant dans les 24 Heures et le malade se cachectise progressivement malgré un appétit conservé et une chute de la température.

L'état cutané est stationnaire avec très peu d'éléments bulleux.

La thérapeutique est peu efficace et ne fait pas modifier l'évolution. Il prend alors 6 mg de Betalone et reçoit une injection quotidienne de Rifocine intra-veineux.

Le 11 Décembre 1967, le malade qui continuait à se lever et à prendre ses repas à table meurt subitement dans l'après-midi.

A l'autopsie (Docteur SIMARD), on note une ascite située dans toute la cavité abdominale mais le fait macroscopique essentiel est l'existence d'une diffusion micro-tumorale extraordinaire par son abondance et atteignant tous les mésos dont le mésentère, le péritoine pariétal et antérieur, la face inférieure du péritoine diaphragmatique, la capsule hépatique et même la face interne des parois abdominales. Il s'agit de nodules blanchâtres de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre. Ces lésions sont disposées comme des taches de bougie à la surface du péritoine et ne sont absolument pas comprimées entre les deux feuillets : d'autre part, fait essentiel, ces lésions sont strictement extérieures aux viscères de telle sorte que les parois intestinales aussi bien que les tuniques musculaires paraissent indemnes.

A la face antérieure du pancréas, il existe une tumeur plus volumineuse, globuleuse, bosselée, de 7 centimètres de diamètre. Ces différentes coupes effectuées dans cette région montrent que la tumeur est indépendante de la tête du pancréas.

La face inférieure du lobe gauche du foie est constellée de nodules tumoraux mais le parenchyme hépatique paraît intact. Le foie, la rate et les reins sont macroscopiquement normaux.

Toutes les lésions constatées ont la même structure histologique, il s'agit de proliférations fasciculées à cellules fusiformes dont les cellules ont de volumineux noyaux irréguliers et inégaux. Sur les coupes au trichrome de Masson, les plages tumorales sont parcourues par de très nombreux et volumineux vaisseaux dont les parois sont toujours épaissies par une intense sclérose hyaline.

La prostate présente un tissu dépourvu de toute lobulation de coloration blanchâtre analogue aux autres localisations tumorales tandis que les autres viscères sont normaux.

EN RESUME : La structure des tumeurs impose à l'évidence le diagnostic de neuro-sarcome ou schwanome malin

Il parait difficile de préciser d'une façon absolue le point de départ de cette invasion tumorale mais il semble bien que la tumeur primitive juxta-pancréatique soit développée aux dépens d'un petit nerf régional, les autres lésions pariétales revêtant alors la signification des tumeurs secondaires.

Une telle diffusion métastatique séreuse avec intégrité totale des parenchymes, l'absence totale également d'adénopathies métastatiques s'inscrivent tout-à-fait dans la note des schwanomes malins dont les métastases sont véritablement explosives et entraînent des diffusions métastatiques considérables dont on a chez ce malade un exemple particulièrement accusé (Professeur SIMARD).

Ainsi ce malade qui a présenté un pemphigus foliacé et a bénéficié d'un traitement corticoïde de longue durée, n'est pas décédé de son pemphigus, mais du schwanome malin qui a été une découverte d'autopsie.

OBSERVATION n° 3 - Monsieur M. ... ancien commerçant âgé de 75 ans,

est hospitalisé dans le service de dermatologie au mois de Novembre 1965, pour une éruption squameuse très prurigineuse.

Dans ses antécédents, on retient outre un mal de Pott, une coxalgie droite, une paralysie faciale gauche avec hémiplegie gauche et un intertrigo des plis inguino-scrotaux qui avait motivé d'ailleurs un court séjour dans notre service.

Quelques semaines avant son hospitalisation, le malade note la présence de petits placards érythémato-squameux dans la région inter mammaire, de dimension nummulaire, extrêmement prurigineux. Bientôt des lésions d'allure psoriasiforme apparaissent sur la région rétro-auriculaire et de nouveaux placards érythémato-squameux occupent le front, le menton et les plis du nez.

Il entre dans le service le 18 Novembre 1965. Apyrétique, en très bon état général, le malade se plaint essentiellement du prurit que lui occasionnent les lésions dermatologiques.

- Au visage des squames recouvrent des placards rouges, un peu suintants et légèrement excoriés par places. Cet aspect évoque un lupus érythémateux, mais atypique, car les squames ne sont pas aussi adhérentes que dans le lupus érythémateux.
- D'autres lésions d'aspect identique occupent la partie antérieure du thorax.
- Le cuir chevelu est le siège d'un pityriasis gras dont les squames adhèrent au cheveu.

Devant cet état séborrhéique, on met en route un traitement adéquat : une injection intra-musculaire de pyridoxine par jour, de la vitamine A sous forme d'Avibon à raison de 50.000 unités par jour, et des antihistaminiques. Ce traitement est poursuivi pendant près de quinze jours, appuyé par le résultat histologique de la biopsie cutanée qui corrobore notre diagnostic.

Mais malgré les soins locaux et le traitement général, les lésions persistent et il apparaît sur le dos de nombreux médaillons analogues à ceux qui touchent le visage et la région inter-mammaire. Sur plusieurs de ces placards squamo-croûteux, on découvre de fines bulles, dès lors on évoque le diagnostic de *PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE* de SENEAR USHER. Le signe de Nikolsky est négatif.

Le cyto-diagnostic pratiqué par le Docteur LEFRANC est très en faveur d'un PEMPHIGUS, puisqu'il montre d'énormes cellules acantholytiques libres, de forme arrondie au noyau sphérique mais peu hypertrophié.

Un deuxième examen histologique confirme le diagnostic de PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE de SENEAR USHER (numéro 15.466 - Professeur SIMARD).

- " La bulle dont le siège intra-épidermique est superficiel, est manifestement secondaire à des phénomènes d'acantholyse. Son plafond assez mince est enduit d'une croutelle para et ortho-kératosique. Le contenu de la bulle, qui est affaissée est formé de fibrine et de cellules acantholytiques."

Le malade est mis sous DISULONE à raison de un comprimé de 40 mg, mais l'amélioration est si discrète au bout de dix jours de traitement que l'on substitue à cette thérapeutique un traitement corticoïde que nous avons expérimenté et qui nous a donné des succès variables ; il s'agit du CORTANCYL. Nous commençons avec 40 mg associés à une injection d'A.C.T.H tous les quinze jours.

Au bout de huit jours de traitement, le malade ne présente plus de bulles. Les squamo-croûtes s'assèchent et disparaissent. Nous diminuons très progressivement la dose de CORTANCYL pour arriver à une dose minima de 10 mg par jour, dose qui semble nécessaire pour maintenir le malade dans une situation dermatologique satisfaisante.

C'est ainsi qu'après six mois d'hospitalisation dans le service, le malade ne présente plus que des lésions cicatricielles pigmentées. Il est confié au service de l'Hospice et vient nous consulter régulièrement une fois par mois.

Durant son séjour, il avait été constaté :

- une légère anémie à 3.500.000
- une éosinophilie à 1,5 %
- protéidémie 70 grs/l.
- gamma globulinémie 18 %
- pas de glycosurie, ni d'albuminurie.

Deux mois après sa sortie, sous Betnesol (1 mgr par jour) de petites lésions bulleuses apparaissent dans la région scapulo-humérale postérieure droite. On augmente le Betnesol à 1,5 mgr par jour) vingt jours par mois, associé avec la Tétracycline Oléandomycine (200 mgrs) et on donne Quinercyl (300 mgrs) les dix jours suivants. Le traitement semble bien supporté, la poussée bulleuse est enrayée et le malade se maintient en bon état général. Mais bientôt une tendance Cushingoïde, la présence d'un "Buffalo-neck" nous fait substituer au Betnesol le Betalone (12 mgr). L'antipaludéen de synthèse toujours bien toléré est arrêté deux mois après le changement de corticoïdes.

Une deuxième hospitalisation au mois de Janvier 1967 fut nécessitée par une nouvelle poussée de bulles dans la région dorsale au niveau d'un ancien placard érythémato-squameux ; mis alors sous un traitement de 20 mg de Betalone les lésions s'assèchent et le malade, aux dépens d'une corticothérapie minimale de 16 mg de Betalone obtient un blanchiment de sa dermatose. Toute tentative de réduction fait ré apparaître une lésion pemphigoïde.

Durant un an, le malade a continué son traitement suivi de près par le Médecin de Gériatrie. Puis après un arrêt progressif et définitif, nous revoyons le malade qui ne présente plus aucune lésion même cicatricielle.

Le malade a cessé tout traitement depuis plus de dix-huit mois, et la recherche des anticorps anti-épiderme pratiquée au mois de Décembre 1969 est négative.

OBSERVATION n° 4 - Mme DEP. ... âgée de 65 ans,

est entrée dans le service de Dermatologie pour une éruption bulleuse généralisée au mois de janvier 1966.

Au début de l'année 1965, la malade présente des petites lésions douloureuses dans la bouche étiquetées à tort "d'aphtes". Accusant une carie dentaire, l'exérèse est pratiquée. Mais les lésions persistent et se multiplient sur la muqueuse jugale et sur la langue. L'état général est atteint en raison de la dysphagie entraînée par la stomatite. De nombreuses médications sont essayées : traitement poly-vitaminé, badigeonnages locaux d'antiseptiques.

En décembre 1965, soit environ un an après l'atteinte muqueuse, il apparaît sur le corps, principalement sur l'abdomen, d'énormes bulles qui au moindre frottement font place à de larges érosions. Ces bulles sont apparues en peau saine sans aucun signe subjectif, l'absence de prurit est totale.

Elle entre dans le service de Dermatologie au mois de Janvier 1966 dans un état de dénutrition très important auquel s'associent un clocher fébrile à 38°6 et surtout une éruption bulleuse généralisée.

- sur le visage, de larges zones dénudées rouge vif suintantes, cernent le pourtour de la bouche. Les lèvres sont fuligineuses. Dans la cavité buccale on note, sur les muqueuses jugales de petites ulcérations mises à nu, ou recouvertes d'une pellicule blanchâtre plissée ce sont sans aucun doute des vestiges de bulles anciennes.

On ne retrouve aucune bulle. Il est vrai qu'il est rare de pouvoir observer une bulle dans la bouche, car le revêtement épithélial de la bulle sur la muqueuse buccale est très exposée aux traumatismes, il se déchire et se détache rapidement.

- les bords de la langue sont fissurés et excoriés.
- sur le corps, en particulier à la racine des cuisses, on retrouve de nombreuses bulles. Elles sont toutes en peau saine les unes rares sont tendues et transparentes, les autres plus nombreuses sont purulentes et flasques. Sur toute la surface cutanée en particulier aux points de frottement, dos et fesses, coudes et genoux, il existe de larges zones dénudées, de couleur rouge vif, suintantes, voire même purulentes. (photo n° 1). En certains points il s'est formé des croûtes noires ; le signe de Nikolsky est très net, mais il existe seulement dans une zone de quelques millimètres autour des lésions ; sur les parties indemnes, ce signe fait défaut.

Il s'agit sans aucun doute d'un *PEMPHIGUS VULGAIRE*.

Le cyto-diagnostic étudié sur le frottis d'une bulle d'un membre inférieur nous montre des cellules monomorphes nombreuses arrondies, un peu augmentées de volume, groupées en placards avec un énorme noyau.

L'examen histologique de la bulle apporte des données morphologiques bien définies et affirme le diagnostic de *PEMPHIGUS VULGAIRE* (coupe n° 15.482, Professeur SIMARD).

- " l'une des bulles est creusée au niveau de la granuleuse, son plafond est constitué de la couche cornée et de trois ou quatre assises inférieures. Il existe de nombreuses cellules acantholytiques dont certaines présentent d'indéniables atypies nucléaires avec irrégularités et hyperchromatisme "

Par ailleurs, les examens de laboratoire sont perturbés :

- globules blancs 11 800
- polynucléaires éosinophiles 10 %
- protides 52 grs/l.
- gamma-globulines 17,5 %
- rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ = 1
- hématoците 37 %

On établit alors sous traitement antibiotique (800 mg de Tétracyne Oléandomycine), un traitement corticoïde avec 3 mg de Phosphate de bétaméthasone (Betnesol) des transfusions et des injections de plasma. Des badigeonnages locaux : collarsénol sur les ulcérations de la langue, colorants sur les membres inférieurs, complètent le traitement général.

Au bout de six jours, nous obtenons une diminution progressive des bulles et la cicatrisation des ulcérations commence. Après une amélioration suffisante, on diminue les doses très progressivement pour arriver à une dose minimale qui maintient la malade en pseudo-état de guérison, pour cette malade 2 mg de Phosphate de Béta méthasone suffisent, associés à 400 mg de Tétracyne Oléandomycine. Le traitement est bien supporté et l'état général s'améliore de jour en jour. Des ionogrammes répétés nous permettent de suivre de très près les désordres électrolytiques rencontrés au cours de cette maladie et de les corriger sans tarder.

En Mars 1966, l'état de la malade s'est suffisamment amélioré pour que nous lui permettions de rentrer dans sa famille avec un traitement d'entretien (1 mg de Betnesol et 400 mg de Tétracyne Oléandomycine).

Nous revoyons la malade en consultation tous les quinze jours. Nous constatons alors la pigmentation laissée par les ulcérations cicatrisées. Le traitement semble bien suivi avec les précautions d'usage. Une petite poussée bulleuse de la région sous claviculaire droite et sur l'hypochondre droit nous fait modifier le traitement. Au corticoïde choisi et bien toléré par la malade, sans en modifier la dose minimale atteinte à sa sortie, nous associons un antipaludéen de synthèse le QUINERCYL (trois comprimés à 0,1 gr par jour pendant quinze jours), au détriment de l'antibiotique qui est abandonné. Et c'est progressivement que nous substituons l'antipaludéen de synthèse au corticoïde.

Puis d'Octobre 1966 à Avril 1967, la malade ne se fait plus suivre et abandonne tout traitement de sa propre autorité.

Elle est à nouveau hospitalisée. Son état s'est aggravé. De nombreuses bulles sont réapparues dans la bouche au niveau de la face interne des joues, sur les lèvres et sur la langue ; sur l'abdomen, quelques taches roses donnent l'impression d'un soulèvement bulleux. Une petite bulle siège également dans l'angle interne de l'oeil.

Mais l'état général n'est pas atteint. Les examens de laboratoire sont pratiquement normaux. Seuls les protides sont à 63 g/l.

Nous reprenons le traitement établi lors de son premier séjour (3 mg de phosphate de bétaméthasone et de 800 mg de tétracycline oléandomycine). La maladie se stabilise en une dizaine de jours. En raison d'un syndrome de Cushing assez marqué le phosphate de bétaméthasone est remplacé par le 16 Béta-méthyl-prednisone (Betalone).

Elle revient alors régulièrement à la consultation tous les mois ou tous les deux mois pour faire un bilan et adapter son traitement.

Au mois de Novembre 1969, nous constatons que sous 6 mg de 16-Béta-méthyl-prednisone (Betalone), dose prise tous les deux jours, les lésions pemphigoïdes de la cavité buccale n'ont pas disparu bien qu'il n'y ait aucun élément sur les téguments et que l'état général soit parfait. La même dose quotidienne ne modifie pas la situation. Un dosage d'anticorps anti-épiderme pratiqué à cette occasion s'avère faiblement positif au 1/200ème. La thérapeutique est renforcée à 24 mg de 16-Béta-méthyl-prednisone et en quelques jours toutes les lésions buccales disparaissent. On diminue alors les doses très prudemment pour arriver à une dose plancher de 12 mg.

Des dosages d'anticorps anti-épiderme seront répétés régulièrement et nous guideront pour la thérapeutique à venir.

OBSERVATION n° 5 - Monsieur L. ... éleveur de bétail, âgé de 42 ans,
Adressé par le Docteur LEFRANC,

est hospitalisé dans le service de Dermatologie le 6 Juillet 1967 pour des lésions cutanées végétantes disséminées.

La maladie se manifeste pour la première fois en Mars 1967 sous forme d'une éruption bulleuse au niveau de l'annulaire gauche. Ces bulles se flétrissent et disparaissent spontanément en quatre semaines sans aucun traitement.

Deux mois après, en Mai 1967, c'est au niveau de la cuisse gauche qu'il apparaît des bulles, qui, très rapidement font place à des placards érosifs suintants. Quelques jours après ces lésions se recouvrent de végétations et gagnent tous les plis

Le cuir chevelu présente également de vastes placards végétants.

Parallèlement les muqueuses sont atteintes, l'oeil gauche est le siège d'une conjonctivite importante, dans la cavité buccale des vésico-bulles touchent la face interne de la joue gauche, en regard de la partie supérieure de la mâchoire supérieure.

Bien que l'état général soit bon, le sujet accepte de se faire hospitaliser dans notre service.

C'est alors que nous découvrons de nombreuses plaques végétantes mamelonnées qui occupent le creux axillaire droit les plis inguinaux et le pli interfessier, le cou et le cuir chevelu (photo 2). Des contours polycycliques certaines d'entre elles présentent des pustules signant la surinfection. Autour de ces lésions il existe des zones érodées mettant le derme à vif, secondaires à une rupture de bulles. Toutes les lésions sont prurigineuses.

Le signe de Nikolsky recherché avec soin à la périphérie des lésions n'est pas retrouvé.

Dans la cavité buccale siègent des ulcérations punctiformes irrégulières, douloureuses sous la langue et sur son bord externe. Chaque commissure labiale est le siège d'un petit bourgeonnement papillomateux non douloureux. (photo N° VI)

Il existe également une conjonctivite importante de l'oeil gauche.

En raison de la surinfection greffée sur les lésions, le malade est sub fébrile mais l'état général est satisfaisant.

Un traitement désinfectant (rifocine et bains perman-ganats) associé à des antibiotiques per os : tétracyne oléandomycine (2 gr) assainit toutes les plaies.

Mais trois jours après son entrée, l'état cutanéomuqueux n'a pas été amélioré.

- les lésions végétantes sont restées stationnaires. Dans le cuir chevelu, les lésions ont beaucoup augmenté de taille formant des placards très étendus.

Dans la bouche, de nombreuses petites bulles ont envahi la face interne des joues. Sur la pointe de la langue, à la face dorsale de celle-ci il s'étend quelques ulcérations de 1/2 centimètre environ de diamètre. Le voile du palais, les piliers et la luette sont rouges carminé .

Cette stomatite entraîne une dysphagie, et l'état général du malade s'altère, la température oscille autour de 38°.

L'association de bulles aux plaques végétantes des plis signe le diagnostic de PEMPHIGUS VEGETANT.

Le cyto-diagnostic pratiqué sur une bulle de la face interne des joues nous montre des cellules acantholytiques groupées tantôt en placards, tantôt isolées.

L'histologie vient appuyer le diagnostic clinique elle montre :

- "La présence de fentes intra-épidermiques avec d'importants phénomènes d'acantholyse. En surface, il existe une sorte de délamination de la couche cornée par des nappes de polynucléaires qui contiennent également en leur sein quelques cellules malpighiennes au noyau un peu irrégulier, bourgeonnant et nucléolé (coupe n° 19.406, Professeur SIMARD).

Les examens de laboratoire sont peu perturbés.

- l'hyperleucocytose est à 10.600
- l'éosinophilie à 8 %
- pas de troubles électrolytiques ni métaboliques.
- le test de Nelson demandé pour éliminer la possibilité de syphilides végétantes revient négatif. (immobilisation spécifique à 2%).

On établit sous protection antibiotique un traitement corticoïde avec 32 mg de BETALONE par jour. Au bout de cinq jours la flambée bulleuse est stoppée les végétations s'aplanissent, les petites ulcérations s'assèchent. Nous tentons de diminuer très progressivement la dose ; sous 24 mg de BETALONE les lésions s'amenuisent. Devant l'amélioration constatée le malade ne veut plus rester dans le service. En accord avec son Médecin traitant, le malade sort du service et viendra consulter régulièrement pendant trois mois.

Une tentative de réduction de BETALONE trop rapide a amené une récurrence discrète au niveau du cuir chevelu, dans la cavité buccale et dans l'angle interne de l'oeil. Nous le remettons sous 32 mg de BETALONE associé toujours à 2 grammes de Tétracyne Oléandomycine

Il est revu régulièrement à notre consultation tous les huit jours puis tous les quinze jours. Le traitement est plus ou moins bien suivi et lors de la consultation du 24 Octobre 1967 le malade présente à nouveau un gros bourgeonnement du pli inguinal droit et

quelques lésions bulleuses et bourgeonnantes du côté gauche. Nous avons obtenu la dose minimale qui semblait nécessaire (20 mg de BETALONE). Nous remettons une dose d'attaque (32 mg) et le confions à son Médecin traitant car l'hospitalisation est refusée.

Depuis ce jour, nous n'entendons plus parler de lui. Nous lui rendons visite le 10 Octobre 1969. Nous trouvons le malade en pleine poussée aiguë. Le traitement a été suivi de façon très fantaisiste. Les corticoïdes ont été pris sans observer les règles que doit suivre tout malade astreint à ce mode de traitement. C'est pourquoi il présente un embonpoint certain avec un faciès Cushingoïde sans "buffalo-neck" sans vergetures.

Par ailleurs, outre les cicatrices pigmentées de contour géographique disséminées sur le corps, nous y retrouvons de nombreux éléments ulcérés et surtout des plaques végétantes dans les plis comme il avait été observé lors de sa première hospitalisation. (photo N° 2) Ces lésions ne sont pas prurigineuses mais parfois sont le siège de brûlures intolérables. Il semble que la sudation, l'excès d'alcool favorisent l'apparition des lésions cutanées car le malade a bénéficié d'une période de "pseudo-guérison" de mars à mai 1968, période durant laquelle il n'a pas travaillé. Il prend alors 29 mg de BETALONE par jour, dose importante qui semble n'avoir aucune action sur la poussée actuelle.

La recherche d'anticorps anti-épiderme revient faiblement positive au 1/50ème.

En Janvier 1970, nous obtenons avec beaucoup de difficultés une nouvelle hospitalisation pour permettre de faire quelques examens de routine, et établir un traitement d'attaque associé avec de la radiothérapie au niveau des végétations axillaires. L'amélioration est rapide, le malade sort du service, avec un traitement de 30 mg de CORTANCYL.

Depuis nous le revoyons très régulièrement en consultation et actuellement, sous antibiothérapie il est protégé par du CORTANCYL à raison de 27 mgr, dose que nous diminuons progressivement de 1 mg par semaine. Malgré cette faible dose le malade a fait récemment un tassement vertébral par ostéoporose. Le traitement suivi de façon fantaisiste et décousu par le malade explique probablement cet accident.

Le dernier taux d'anticorps anti-épiderme s'élève à 1/10ème. Nous pouvons espérer que la maladie va se stabiliser et que par des dosages d'anticorps répétés, nous pourrions adapter la dose de corticoïdes voire même les supprimer totalement.

OBSERVATION n° 6 - *Notre plus jeune malade atteint de PEMPHIGUS est une jeune femme de 26 ans,*

La maladie débute au mois de Novembre 1967 ; à partir de cette date apparaissent régulièrement à la période précataméniale des lésions bullo-ulcéreuses sur la face interne des joues donnant presque d'emblée des érosions douloureuses. Cette stomatite est accompagnée d'une poussée fébrile (39°5) et de douleurs à type de brûlure. Un traitement de Colimycine ne suffit pas. Un prélèvement bactériologique révèle la présence de bacilles fusiformes et d'entérocoques. Un traitement corticoïde (3 mg de Betnesol) et 4 cg de Novarsenobenzol par jour est appliqué et semble juguler les poussées. mais la guérison n'est jamais complète.

Au mois de Février 1968, notre malade consulte un oto-rhino-laryngologiste qui, devant les lésions bulleuses évoque un herpès. Devant l'échec du traitement anti-herpétique Gamma globulines vaccin antiherpétique la malade est adressée en consultation de dermatologie.

On constate alors une stomatite très importante avec une langue scrotale, fendillée, douloureuse, rouge à bords crenelés. A la face antérieure des joues, il existe des ulcérations les unes un peu anfractueuses, les autres carminées, sans contour très net. Un prélèvement est fait. En attendant le résultat, on institue des soins locaux, Vitascorbol intra-veineux, puis de l'Intétrix et de la Pyridoxine.

L'état local reste stationnaire, mais l'état général s'altère, une asthénie très intense se manifeste. C'est alors qu'apparaît sur le corps une discrète bulle ombilicale à liquide clair, suivie bientôt d'une éruption généralisée. Le signe de Nikolsky est positif. (photos N° VIII, IX, X)

Le cyto-diagnostic montre des cellules malpigiennes monomorphes, isolées, ou en placards, augmentées de volume, avec parfois des noyaux bourgeonnants.

Le diagnostic de PEMPHIGUS s'impose.

L'histologie est également en faveur de ce diagnostic, puisqu'il existe :

- " Une acantholyse supra-basale avec dans la lumière cavitaire des cellules épithéliales isolées ou en amas qui présentent des atypies nucléaires "Professeur DUPERRAT".

Il s'agit donc d'un PEMPHIGUS VULGAIRE.

On établit alors sous protection antibiotique un traitement corticoïde intense : 80 mg de CORTANCYL. Ce qui permet en trois jours d'obtenir une diminution progressive des bulles et la cicatrisation des ulcérations qui laissent des macules pigmentées. On obtient un blanchiment à peu près complet de la dermatose. On diminue

alors très progressivement les doses, mais une discrète récursive bulleuse dans la cavité buccale impose une dose très intense de CORTANCYL (110 mg) associée à de l'Auréomycine (1 gr), ce qui met un frein à la poussée. L'état général s'est bien amélioré. Dès lors, on tente de diminuer très progressivement la dose corticoïde tout en surveillant l'endroit d'élection des premières bulles. Tout rentre dans l'ordre au prix d'une augmentation pondérale et d'un faciès Cushingoïde important.

C'est après quatre mois d'hospitalisation que nous avons obtenu la stabilisation de la maladie et que nous pensons qu'elle peut rentrer chez elle avec un traitement d'entretien (20 mg de CORTANCYL un jour sur deux) associés sous surveillance médicale à des ANTIPALUDEENS de synthèse : QUINERCYL 0,30 gr par jour et de l'Auréomycine 1 gr par jour.

Durant son séjour dans le service il avait été constaté :

- une hypoprotidémie à 48 g/l, puis à 57 et 61 g/l que nous avons corrigée.
- gamma globulines à 22 %
- pas d'anémie,
- mais une hyperleucocytose à 11.200 globules blancs avec 73 % de polynucléaires neutrophiles.
- une éosinophilie à 13 %, puis 11 %, 6 %.

Ces modifications, sous traitement, se sont normalisées et à sa sortie, il n'existait aucune anomalie biologique et hématologique.

Depuis sa sortie (Juin 1968), la malade est venue nous consulter tous les mois et adapter son traitement. Les corticoïdes ont été rapidement abandonnés (dès le mois de Septembre 1968), soit quatre mois après son hospitalisation). Et, pendant six mois, la dermatose a été stabilisée avec le traitement suivant, un mois de QUINERCYL (0,30 gr par jour) alterné avec un mois de repos.

Mais au mois de Mars 1969, de nouvelles bulles apparaissent à la face interne des joues. Attribuant cette éruption à l'antipaludéen de synthèse, la malade cesse tout traitement.

Au mois de Mai 1968, la présence d'une petite érosion carminée douloureuse, au contour géographique fait pratiquer un cyto-diagnostic qui est positif. La corticothérapie est reprise à la dose de 40 mg de CORTANCYL tous les deux jours. L'amélioration locale est constatée, mais nous décidons de maintenir cette jeune femme sous corticothérapie avec les précautions d'usage afin d'éviter une nouvelle flambée.

Des examens biologiques sont pratiqués lors de cette consultation et se révèlent à peu près normaux.

- pas d'anémie
- globules blancs 6.500
- eosinophilie 1 %
- protides 70 g/l
- hypergammaglobulinémie à 22 %
- pas de glycosurie
- pas d'atteinte oculaire.

Mais comme la malade présente une asthénie intense avec aménorrhée, un diagnostic biologique de grossesse revient positif. La corticothérapie est maintenue, mais nous conseillons à la malade de ne pas omettre de se faire suivre régulièrement.

Lors de la consultation de Juillet 1969, l'état général est très satisfaisant, la grossesse évolue normalement, mais sous 25 mg de CORTANCYL un jour sur deux, on note toujours une petite érosion vraisemblablement post-bulleuse, à la partie supérieure de la gencive droite. Le traitement n'est pas modifié. Nous attendons l'accouchement de cette jeune malade qui peut faire craindre une flambée post-partum.

Mais au mois de Mars 1969, de nouvelles bulles apparaissent à la face interne des joues. Attribuant cette éruption à l'antipaludéen de synthèse, la malade cesse tout traitement.

Au mois de Mai 1968, la présence d'une petite érosion carminée douloureuse, au contour géographique fait pratiquer un cyto-diagnostic qui est positif. La corticothérapie est reprise à la dose de 40 mg de CORTANCYL tous les deux jours. L'amélioration locale est constatée, mais nous décidons de maintenir cette jeune femme sous corticothérapie avec les précautions d'usage afin d'éviter une nouvelle flambée.

Des examens biologiques sont pratiqués lors de cette consultation et se révèlent à peu près normaux.

- . pas d'anémie
- . globules blancs 6.500
- . eosinophilie 1 %
- . protides 70 g/l
- . hypergammaglobulinémie à 22 %
- . pas de glycosurie
- . pas d'atteinte oculaire.

Mais comme la malade présente une asthénie intense avec aménorrhée, un diagnostic biologique de grossesse revient positif. La corticothérapie est maintenue, mais nous conseillons à la malade de ne pas omettre de se faire suivre régulièrement.

Lors de la consultation de Juillet 1969, l'état général est très satisfaisant, la grossesse évolue normalement, mais sous 25 mg de CORTANCYL un jour sur deux, on note toujours une petite érosion vraisemblablement post-bulleuse, à la partie supérieure de la gencive droite. Le traitement n'est pas modifié. Nous attendons l'accouchement de cette jeune malade qui peut faire craindre une flambée post-partum.

Nous revoyons cette jeune malade le 14 Octobre 1969 débarrassée de toute pigmentation cutanée cicatricielle. Suivant son traitement avec rigueur et avec les précautions d'usage, il ne persiste de son pemphigus que deux petites ulcérations punctiformes, en regard des molaires inférieures droites. Ces lésions non douloureuses sont parfois hémorragiques au cours du brossage des dents. L'accouchement s'est passé normalement.

La recherche d'anticorps anti-épiderme revient faiblement positif au 1/100ème. La corticothérapie est maintenue. Aucune nouvelle poussée ne s'est produite.

En avril 1970, elle ne présente plus aucune lésion érosive. Le titre d'anticorps anti-épiderme est en régression puisqu'il s'élève à 1/10ème, mais devant la présence de ces derniers, le traitement est poursuivi à raison de 20 mg de CORTANCYL tous les deux jours. Nous serons guidé ultérieurement dans notre thérapeutique par les explorations immunologiques qui seront pratiquées tous les mois.

OBSERVATION n° 7 - Notre dernier cas de PEMPHIGUS remonte au mois de Novembre 1969 et frappe un homme de 75 ans.

Au mois d'août 1969, Monsieur G. ... voit apparaître dans la région cervicale postérieure quelques bulles de la grosseur d'une tête d'épingle, légèrement prurigineuses. Puis d'autres essaient la région thoracique, sans localisation topographique. Deux mois après l'apparition des premiers éléments, il y a dissémination dans la région dorsale et dans le sillon rétro-auriculaire gauche. On lui applique alors un traitement désinfectant (solution antiseptique) et un traitement de Pénicilline est institué après une biopsie de lésion bulleuse. Etiquetée furonculose, l'antibiothérapie est poursuivie, mais sans aucun résultat. Une nouvelle poussée bulleuse envahit le reste du corps à l'exception du visage.

Il entre dans le service de Dermatologie au mois de Novembre 1969 avec une éruption bullo-ulcéreuse généralisée.

Sur le corps de nombreuses ulcérations font place aux lésions bulleuses. Quelques bulles ont leur toit affaissé, d'autres sont sous tendues par un liquide clair. A la périphérie de ces lésions, le signe de Nikolsky est positif, signe clinique qui reste encore un bon élément en faveur du diagnostic de *PEMPHIGUS*.

Dans la bouche, aucun élément bulleux ou post-bulleux n'est retrouvé. Il semble que chez ce malade, l'atteinte buccale le plus souvent primitive dans cette variété de Pemphigus n'ait pas eu lieu.

Ce qui explique l'excellent état général du malade, l'absence de dénutrition en particulier.

Par ailleurs, il n'existe ni fièvre, ni asthénie.

Le cyto-diagnostic est en faveur d'un *PEMPHIGUS* puisque l'on trouve "un étalement riche en cellules malpighiennes dystrophiques. Séparées les unes des autres, de forme arrondie, leur cytoplasme est abondant, bleuté et leur noyau pour certains hypertrophiés contiennent de gros nucléoles".

A l'examen histologique, le Professeur SIMARD constate :

"L'existence d'un décollement bulleux qui présente la particularité d'être assez superficiel mais qui paraît s'effectuer à la faveur d'un phénomène d'acantholyse comme l'atteste la présence d'une dissociation cellulaire manifeste avec présence dans la lumière d'un certain nombre de cellules épithéliales. Ces dernières possèdent des noyaux assez réguliers, hyperchromatiques. La bulle contient en outre, un peu de sérosité hémorragique et quelques polynucleaires".

Le diagnostic de *PEMPHIGUS* de SENEAR USHER peut être retenu.

Les examens de laboratoire sont peu perturbés .

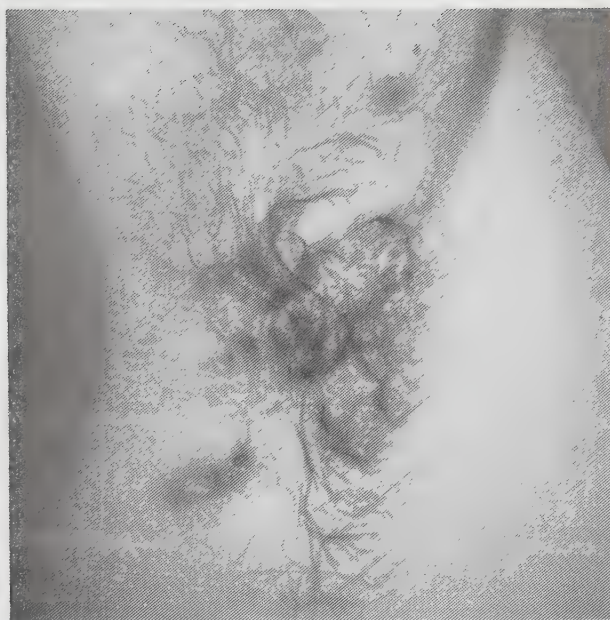
- . globules blancs 8.200
- . polynucléaires neutrophiles 68 %
- . polynucléaires éosinophiles 1 %
- . protides 65 g/l.
- . gamma-globulines 25,5 %
- . rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1$
- . pas de troubles électrolytiques
- . glycémie 1,02 gr
- . pas de glycosurie, ni d'albuminurie.

Un traitement corticoïde est mis en route à raison de 80 mg de CORTANCYL associé avec de la Terramycine (400 mg). Un traitement local antiseptique (solution aqueuse d'éosine à 1 %) y est adjoint.

Après un mois et demi de traitement, l'amélioration cutanée est certaine, les troubles métaboliques sont corrigés, mais il apparaît une glycosurie importante qui va de pair avec une hyperglycémie à 2,40 gr. La suspension du traitement pendant quelques jours explique une récidive cutanée et l'on substitue au CORTANCYL du BETALONE, dérivé de la prednisone, à raison de 48 mg par jour (soit 12 comprimés). La poussée bulleuse cesse au bout de quatre jours et nous recherchons alors la dose minimale qui peut maintenir le malade à l'abri de toute lésion bulleuse et lui entraîner le moins d'effet secondaire possible.

Mais le malade impatient désire quitter le service. Nous le confions à son Médecin traitant avec 24 mg de BETALONE, en conseillant de faire pratiquer à intervalles réguliers des examens cliniques et biologiques de routine en vue de dépister et de traiter dans la mesure du possible les troubles que peut entraîner une corticothérapie prolongée.

Actuellement, sous 20 mg de BETALONE, la cicatrisation est totale, mais du fait d'un diabète cortisonique, il lui a été adjoint une médication antidiabétique (Insoral).



VEGETATION du creux axillaire droit
PEMPHIGUS VEGETANT obs. n°2



BULLE de PEMPHIGUS VULGAIRE, face
postérieure d'un bras. Obs. n°1

EXAMENS DE LABORATOIRE

LES EXAMENS DE LABORATOIRE

LA BIOLOGIE

Parmi les modifications biologiques, signalons :

- les modifications de l'électrophorèse, avec une diminution des protides, une inversion du rapport sérine-globuline, perturbations qui sont peu spécifiques et qui traduisent le déséquilibre hydro-électrolytique.
- une anémie parfois discrète avec leucocytose et éosinophilie.
- une diminution des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxy-corticostéroïdes, témoin de l'atteinte corticale-surrénale.

En fait, les examens de laboratoire sont dominés d'une part par le cyto-diagnostic qui constitue un élément d'orientation diagnostique précoce de grande valeur, d'autre part, par l'histologie et la recherche d'anticorps anti-épiderme, examens dont les résultats permettront de confirmer le diagnostic de *PEMPHIGUS*, d'en connaître la variété et de guider notre thérapeutique.

LE CYTO - DIAGNOSTIC

TZANCK et ses collaborateurs ont bien étudié et mis au point la technique de ce qu'il a appelé le "*CYTO-DIAGNOSTIC IMMEDIAT*", que nous utilisons systématiquement dans le service pour toutes les maladies bulleuses. Une mise au point de cette question a été faite au congrès de Bruxelles au mois d'Avril 1949. .

Après avoir décapité la bulle, on frotte le plancher doucement avec un vaccinostyle pour ramasser des cellules de la couche de Malpighi sans faire saigner autant que possible pour ne pas être gêné par les globules rouges. Les petits débris du plancher de la bulle sont étalés sur une lame et colorés au May Grünwald et on laisse au contact 3 minutes en veillant à éviter l'évaporation puis on verse 20 gouttes d'eau distillée rigoureusement neutre à pH 7. On lave l'excès de colorant sur la lame inclinée avec quelques centimètres cubes d'eau ordinaire puis après l'avoir égouttée, on la plonge dans une solution fraîchement préparée de 1 cc de Giemsa + 20 cc d'eau distillée neutre qu'on laisse au contact pendant 10 minutes.

Lorsqu'on veut faire un examen rapide au lit du malade, on peut utiliser la méthode accélérée de TZANCK :

- May Grünwald 2'
- Eau distillée pH 7 3'
- Giemsa pur 2'
- Eau distillée 3'

Par sa simplicité, sa rapidité et les renseignements précis qu'il nous fournit, il représente un temps capital de l'examen pour le diagnostic positif et différentiel de la maladie. Dans toute maladie bulleuse, le cyto-diagnostic doit être un examen de routine qui sera ensuite complété par l'histologie. C'est un examen qui peut se faire au lit du malade et qui peut être répété aussi souvent qu'on le désire au cours de l'évolution, devant une lésion récente.

L'aspect cytologique de l'étalement de raclage du plancher d'une bulle de Pemphigus est très caractéristique et cette image ne se retrouve dans aucune autre maladie bulleuse.

Dès le faible grossissement, on est frappé par l'abondance des cellules épithéliales qui constituent une véritable "boue cellulaire". L'étalement est très monomorphe et composé uniquement de grandes cellules. A plus fort grossissement avec un objectif à immersion (le 50 nous suffisant) on peut en étudier les détails.

Tantôt isolées, tantôt en placards et quelle que soit la variété de Pemphigus observée on note que toutes les cellules ont une taille supérieure à la normale, elles sont arrondies par suite de la rupture des filaments d'union qui, normalement, leur imposent une forme plus ou moins cubique, c'est le phénomène d' ACANTHOLYSE.

Le cytoplasme abondant est bleuté et plus clair autour du noyau. A la périphérie de la cellule malpighienne, il se condense et prend une teinte plus sombre réalisant l'aspect d'un "cerne de deuil" caractéristique.

Les noyaux sont sphériques, souvent hypertrophiés riches en chromatine contenant de gros nucléoles bleuâtres. (photo n° 1).

- OBSERVATION n° 3 - Atteint d'un PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE vérifié histologiquement, cliniquement guéri. le titre d'anticorps anti épiderme est négatif, résultat qui se superpose au tableau clinique de la maladie.
- OBSERVATION n° 4 - Atteint d'un PEMPHIGUS VULGAIRE dont les lésions buccales ont disparu. Le taux des anticorps a été positif au 1/200ème puis a régressé et actuellement positif à 1/50ème. En fonction du résultat, nous maintenons notre dose de corticoïdes et ce jusqu'à une disparition complète des anticorps.
- OBSERVATION n° 5 - Atteint d'un PEMPHIGUS VEGETANT. Le taux d'anticorps ne s'est montré positif qu'à 1/50ème, alors que la maladie était en pleine poussée. D'autres dosages ont montré un titre d'anticorps à 1/100ème. Ce qui nous a permis d'adapter le traitement et de maintenir nos doses élevées de corticoïdes bien que cliniquement, l'amélioration était certaine. Le dernier dosage s'élève à 1/10ème.
- OBSERVATION n° 6 - Atteint d'un PEMPHIGUS VULGAIRE dont le titre des anticorps élevé au 1/100ème lors de la présence d'une discrète lésion buccale nous a fait continuer notre thérapeutique et a conduit à une régression presque définitive des anticorps antiépiderme, puisque le dernier dosage se montre faiblement positif au 1/10ème alors que cliniquement il n'y a plus aucune lésion pemphigoïde.

Ainsi, grâce à cette nouvelle recherche, nous voyons la possibilité d'être guidés dans notre thérapeutique, d'arrêter le traitement corticoïde sans faire courir au patient un danger de récidence, en s'appuyant sur le dosage des anticorps anti-épiderme qui est proportionnel à l'évolutivité de la maladie.

THERAPEUTIQUE

T H E R A P E U T I Q U E

La gravité de cette affection au pronostic toujours réservé, la variabilité dans l'évolution qui peut être rapide par infection secondaire ou complications, mais qui plus souvent encore évolue lentement vers la mort avec des possibilités de rémission spontanée, enfin l'atteinte de l'état général toujours importante expliquent la multiplicité des traitements qui ont été proposés et aussi l'abandon de certaines techniques qui avaient paru à certains assez séduisantes, mais qui n'ont pu résister à l'épreuve du temps.

Nous diviserons cette étude thérapeutique en trois grands groupes :

1er GROUPE

Les médicaments à prétention spécifique.

Nous nous attarderons plus particulièrement sur les trois principaux qui restent nettement efficaces et par conséquent utiles. Ce sont :

- a) - le MORANYL qui garde ses partisans
- b) - Les antipaludéens de synthèse associés soit avec la corticoïde, soit avec les antibiotiques, soit avec l'auréomycine.

- c) - les corticoïdes enfin, qui sont les plus récents, mais aussi les plus efficaces de tous les médicaments actuellement connus pour le traitement du Pemphigus.

Nous énumérerons ensuite une série de médicaments ou de technique qui ont été préconisés avec plus ou moins de succès et qui sont maintenant passés au second plan de la thérapeutique.

2ème GROUPE

Les traitements généraux qui doivent corriger les troubles biologiques toujours très importants et soutenir l'état général du malade.

3ème GROUPE

Les traitements locaux qui apportent un soulagement au malade et sans lesquels on verrait rapidement se produire des infections secondaires qui mettraient sa vie en danger.

1er GROUPE

Le MORANYL (Germanin BAYER ou 309 RP) a été utilisé pour la première fois par VIEL en 1913 et considéré jusqu'à l'évènement de la corticothérapie comme le plus brillant des médicaments anti-pemphigus.

Utilisé avec des succès variables pour certains de nos malades, il a donné à un certain nombre de médecins de grandes satisfactions et des survies appréciables (GOUGEROT - DEGOS - BUREAU).

Les doses préconisées sont de une piqûre tous les jours à la dose de 0,50 g pour la première injection et de 1 g pour les suivantes avec une dose totale qui ne doit pas dépasser 10 à 12 g. Il est indispensable de surveiller le rein et les surrénales car à des doses aussi élevées, le MORANYL est un médicament toxique. Une albuminurie n'est pas une contre indication absolue, d'après le Professeur GOUGEROT, en revanche une augmentation de l'urée sanguine doit commander l'arrêt du traitement. De plus, afin d'éviter une des complications majeures de ce traitement, l'insuffisance surrénale aiguë, il est bon d'y associer des hormones corticales (Professeur DEGOS).

Une autre médication, les ANTIPALUDEENS de SYNTHÈSE avec leurs associations, que nous avons institués chez certains de nos malades, avant l'apparition des corticoïdes et même depuis cette découverte, nous ont donné quelques satisfactions.

C'est à la QUINACRINE, médicament sélectionné par JAEGER en Europe et FONZARI au Brésil, que BOLGERT associe avec succès l'Auréomycine, considérant qu'il représente contre le Pemphigus, le meilleur antibiotique. La conduite du traitement a été préconisée par cet auteur dans de nombreuses publications parues entre 1952-1961.

Il commence par des doses faibles et prudentes pendant cinq ou six jours, soit une dose quotidienne de 0,10 g de QUINACRINE et de 0,50 g d'AUREOMYCINE pour arriver par paliers successifs aux doses fortes de 0,60 à 0,80 g de QUINACRINE et de 1,5 à 2 g d'AUREOMYCINE et prolonger l'association pendant des mois pour "espérer une guérison". A ces doses, les téguments sont fortement colorés en jaune, mais l'état général reste satisfaisant. Il est prudent cependant de ne pas dépasser un total de 50 g de QUINACRINE et de 150 g d'AUREOMYCINE.

Actuellement, BOLGERT adjoint, volontiers, à cette association une corticothérapie à faibles doses qui en renforce l'efficacité et en favorise certainement la tolérance. C'est ce que nous avons fait pour certains de nos malades (Obs. n° 2 - 2è. groupe).

Certains auteurs ont préféré la NIVAQUINE en raison de l'apparition d'œdèmes imputables non seulement au Pemphigus, mais à la fixation de QUINACRINE sur les viscères. De même l'auroéomycine peut être remplacée par la TETRACYCLINE. Les résultats obtenus par BOLGERT ont été très satisfaisants connaissant le pronostic sombre de la maladie. La QUINACRINE utilisée sur une large échelle dans le Pemphigus brésilien par FONZARI a donné un résultat appréciable : sur 151 cas observés, il a obtenu 58 % de régression dans des délais variant de quatre mois à deux ans.

Mais le traitement actuel du Pemphigus est dominé par la CORTICOTHERAPIE. Elle représente sans aucun doute l'arme la plus efficace contre cette maladie, mais elle doit être de très longue durée et de ce fait, expose à de sérieuses complications. Mais l'apport de nouvelles recherches dans le domaine immunitaire va peut être permettre d'arrêter la thérapeutique, sans crainte d'une récurrence.

Pour obtenir l'arrêt du processus bulleux et la cicatrisation, il faut absolument prescrire une dose d'attaque suffisamment élevée. Puis il convient de la diminuer très progressivement jusqu'à la dose minimale efficace que l'on est très souvent obligé de poursuivre pendant des mois ou des années. Chaque dose d'attaque et d'entretien varie avec la gravité des cas.

Parmi les produits utilisés, nous pouvons citer tout d'abord :

- l'A.C.T.H., qui en fait n'est plus utilisée comme médicament anti-pemphigus et a été utilisée au cours du traitement corticoïde prolongé, dans l'espoir de prévenir les accidents d'aplasie

surrénalienne, mais qui actuellement est abandonnée.

Certains de nos malades ont reçu cette médication à raison de une injection intra-musculaire de 40 mg par semaine. Nous n'avons jamais eu de réactions allergiques lors de ces injections, complications que courent ces malades soumis à une corticothérapie prolongée.

- la CORTISONE ou l'HYDROCORTISONE sont actuellement délaissées au profit de dérivés plus récents, cependant la cortisone rend service chez des malades dont l'intolérance digestive ne permet pas l'absorption d'un grand nombre de comprimés

La dose d'attaque nécessaire avec l'emploi de la cortisone est de 300 à 500 mg par jour, voir même 800 à 1.000 mg dans les cas très graves. La dose minima d'entretien s'étale de 50 à 150 mg par jour. Quant à l'HYDROCORTISONE, il est nécessaire d'attaquer avec une dose de 150 à 300 mg pour atteindre progressivement une dose-plancher de 30 à 100 mg quotidiennement ou tous les deux jours.

- le groupe des "PREDNISONE" tels le CORTANCYL ou l'HYDROCORTANCYL présente des avantages incontestables en particulier l'absence d'effet rétentionnel et sont maintenant utilisés depuis de nombreuses années.

La dose d'attaque est très forte et suivant les cas peut s'étaler de 40 à 80 mg ou de 120 à 200 mg, pour arriver très prudemment à une dose d'entretien de 10 à 30 mg ou de 50 à 80 mg.

- le "PHOSPHATE disodique de BETAMETHASONE (Betnesol) nous a paru très efficace et bien toléré; toutefois une tendance aux oedèmes de certains malades, nous a amené à lui substituer un dérivé de la prednisone (BETALONE) qui donne une sécurité métabolique accrue.
- Quant au TRIAMCINOLONE, bien qu'il présente certains avantages, à savoir une absence de rétention hydrosaline, une absence de troubles psychiques graves, une rareté des accidents

digestifs, nous ne l'employons guère en raison des troubles musculaires qu'il peut engendrer. Ces manifestations d'atteinte musculaire disparaissent plusieurs mois après l'arrêt des médicaments, mais de façon très lente. De plus, son pouvoir de freination hypophyso-surrénalienne est très supérieur à celui du cortancyl. Les doses conseillées sont les 4/5 de celles du cortancyl.

- le DECTANCYL et le DECADRON sont très bien tolérés et se prescrivent à une dose de 5 à 10 fois moins élevée que celle du cortancyl. Mais ils sont incontestablement dangereux à utiliser pour un traitement un long cours, en raison de retentissement sur l'activité hypophyso-surrénalienne entraînant une inertie surrénalienne.

Il existe également des préparations corticoïdes injectables par voie parentérale (tel l'hémisuccinate d'hydrocortisone par exemple, mais le traitement par voie veineuse ne doit pas détrôner la corticothérapie par voie buccale. LAWRENCE conseille de l'utiliser "quand il est nécessaire de donner de fortes doses de corticostéroïdes pendant les périodes prolongées, ou quand il est nécessaire d'avoir une réponse rapide".

Pour conclure sur le choix du produit, nous avons tendance à opter pour le cortancyl et l'un des dérivés récents, le BETALONE que nous associons ou non à un antipaludéen de synthèse et à des antibiotiques. Au cas où le corticoïde reste inactif ou est générateur de complications, des troubles musculaires par exemple, cas rencontré chez une de nos malades (n° 6) il est indiqué de revenir à un autre dérivé.

L'administration de ces produits hormonaux doit toujours se faire selon des règles bien établies pour éviter les effets secondaires :

contre les troubles métaboliques, donner un régime hyperprotidique, des hormones mâles ou un anabolisant non virilisant

contre les troubles électrolytiques, faire suivre un régime désodé et adjoindre au traitement du citrate de potassium,

• contre les troubles endocriniens, prendre soin d'arrêter les corticoïdes très progressivement.

Les résultats immédiats sont dans la règle, excellents : très rapidement les exculcérations cicatrisent, l'état général s'améliore.

Les résultats lointains sont généralement favorables puisque le pourcentage de survie est complètement transformé depuis l'avènement des corticoïdes. De nombreux auteurs nous ont fait part de leurs résultats et il est en voie d'amélioration constante.

Un certain nombre d'autres médicaments ont eu leur heure de succès et peuvent encore rendre quelques services au cours des longues évolutions de Pemphigus tels les arsenicaux et le sublimé.

LE SUBLIME ou chlorure mercurique à 1 % a été préconisé par SONNENBERG en 1928, et utilisé en France par GRIVEAUD en 1951. On injectait par voie intra-musculaire une solution de sublimé à 1 % à raison de 1 cg par jour ; puis 1 cg de cette solution de sublimé trois fois par semaine le mois suivant, puis 1 fois par semaine ensuite, et pendant très longtemps jusqu'au total de 100 à 300 injections en trois à six ans.

Les résultats n'ont pas été spectaculaires, mais il a obtenu quelques survies intéressantes. Ce qui est remarquable, c'est l'inocuité habituelle de la médication, l'albuminurie légère du début disparaissant très rapidement par la suite.

Pour notre part, nous avons traité l'une des poussées bulleuse d'un Pemphigus foliacé (observation n° 2) et le résultat n'a pas été un succès.

D'autres médicaments à base d'arsenic ont été employés dans toutes les formes de Pemphigus, mais les résultats étaient beaucoup moins probants que dans la maladie de DUHRING. Il s'agissait tantôt d'injections combinées de cacodylate de fer et de coagulène, méthode de DAVIS (Amérique 1930), tantôt de cacodylate de soude, d'arsenobenzènes.

D'autres essais thérapeutiques ont été faits à travers le monde, mais leur efficacité n'étant pas admise par tout le monde, ils n'ont encore qu'une valeur d'expérience et doivent être utilisés avec prudence. Il s'agit de prescriptions :

- de para-amino-benzoate de potassium, en solution aqueuse à 10 % qui a donné de bons résultats à ZARAFONTIS et autres en 1954,
- de sulfones, substances qui auraient été efficaces dans 25 % des cas suivis par MARTIN TTI,
- du vaccin antirabique, des transfusions de sang et de plasma, de gamma globulines utilisées avec succès par FOLDVARI et J. BALO à la dose de 2 cc par jour pendant environ un mois,
- enfin, du B.C.G., du vaccin antivariolique, de l'héparine, mais la valeur de ces médications ne peut être précisée.

disparaît tandis que dans le *PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE*, la bulle se forme dans un tégument qui ressemble à une parakératose psoriasiforme (WORINGER).

Ce sont là les caractères trompeurs et variables au cours de l'évolution. On aurait pu espérer que l'histologie nous départagerait mais en fait il n'en est rien.

L'examen des coupes histologiques montre dans les deux cas le clivage par acantholyse dont le diagnostic a déjà été fait par le cyto-diagnostic. Dans les deux cas et contrairement au *PEMPHIGUS VULGAIRE*, la bulle est très haut située et occupe une position sous cornée.

Cette position superficielle rend la bulle très fragile, le plafond se rompt très facilement et la peau qui l'entoure se déchire, d'où la difficulté à prélever correctement une bulle et les erreurs de diagnostic qui peuvent s'en suivre à l'examen histologique (n° 2 - 2ème Groupe).

Le *PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE* ou syndrome de SENEAR-USCHER dans sa forme typique est facilement reconnaissable (no3 - 2ème groupe) mais il n'en est pas toujours ainsi et il se confond parfois avec le *PEMPHIGUS FOLIACE* (obs. n° 2 - 2ème groupe) qui réalise un tableau de grande érythrodermie desquamative assez rare en France, mais très fréquent au Brésil où ce syndrome existe à l'état endémique.

L'observation n° 2 - 1er Groupe est un *PEMPHIGUS FOLIACE* typique très proche du Pemphigus brésilien. Mais le SENEAR-USHER débute en principe par un tableau de lupus érythémateux de la face qui s'étend en ailes de papillon et par des lésions d'aspect séborrhéique sur le thorax. Les bulles du thorax qui peuvent passer inaperçues se transforment rapidement en squames ou en croûtes plus ou moins humides ou grasses.

G.H. PERCIVAL d'Edimbourg a bien insisté au Congrès de Bruxelles de 1949, sur les caractères histologiques de ces bulles.

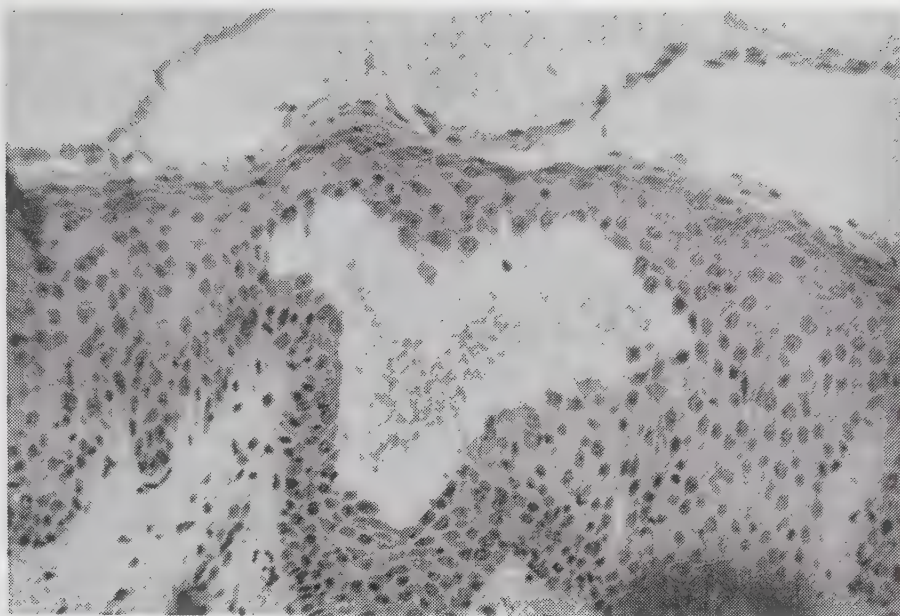
Dans les deux maladies, le plafond de la bulle intra-épidermique est constituée soit par la couche cornée seule, soit par cette couche et de quelques cellules de l'assise granuleuse adhérant à sa face inférieure.

- la plancher de la bulle est constitué par l'assise granuleuse intacte soit par une combinaison de l'assise granuleuse et de la partie supérieure du corps de Malpighi.
- la surface du plancher a un aspect déchiqueté du au détachement de cellules individuelles.

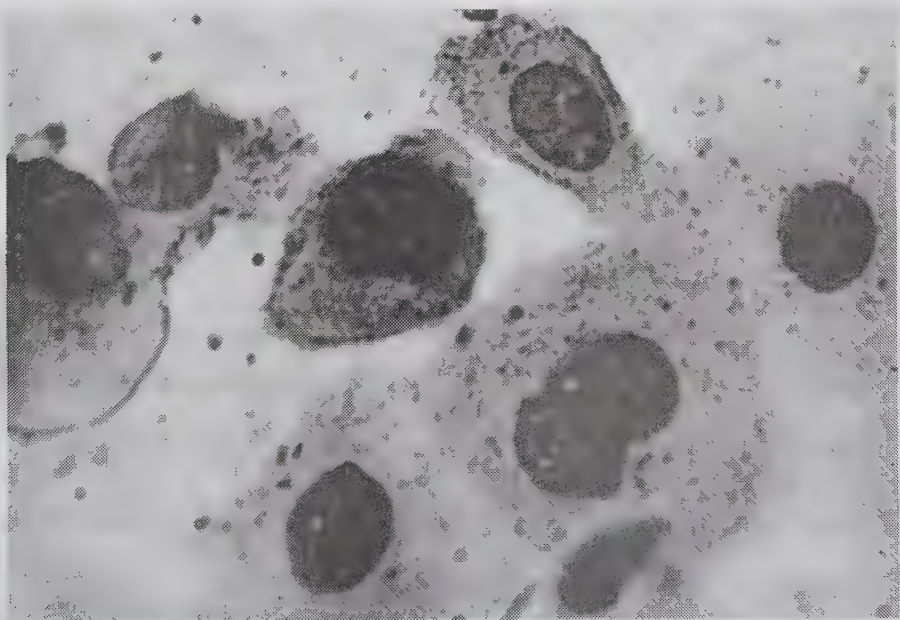
Ce sont là les images de notre malade (n° 2 - 2ème groupe) puisque sur deux biopsies différentes, nous avons eu une première image avec :

- un plafond formé de 1 ou 2 assises de la couche granuleuse avec une zone de kératite sus jacente et
- un plancher formé par le corps muqueux, puis une dernière image, avec une bulle en partie sous cornée et par place intra cornée avec un plancher formé par la granuleuse.

Ainsi l'histologie rend compte de la topographie exacte des lésions, de leur architecture et de leur degré d'invasion en profondeur. Mais depuis quelques années, une recherche dans le domaine de l'auto-immunité vient apporter un nouvel élément diagnostique et pronostique pour le PEMPHIGUS.



Bulle intra-épidermique de PEMPHIGUS
VULGAIRE - Obs. n° 2



CYTO-DIAGNOSTIC du PEMPHIGUS BULGAIRE
obs. n°1

L'AUTO-IMMUNITE

La découverte par BEUTNER en 1964 d'auto anticorps spécifiques dans le Pemphigus, constitue un apport considérable dans l'étude de cette maladie.

Ces auto-anticorps sont recherchés par la technique d'immuno-fluorescence indirecte avec comme antigène un fragment de peau humaine.

Cet antigène existe dans tous les épithéliums malpighiens des mammifères, ce qui permet d'utiliser également des animaux, les auto-antigènes ayant en règle générale plus une spécificité d'organe que d'espèce animale.

Les anticorps circulants du Pemphigus ont une affinité particulière pour la substance intercellulaire épidermique, ce qui correspond exactement aux lésions initiales décrites par les anatomo-pathologistes.

De nombreux travaux, communications ou thèses ont été faits ces dernières années sur ce sujet (Bull. Soc. Derm. et Syph. 1968 - 75 - 639.643, THIVOLET).

Après la clinique, le cyto-diagnostic et l'histologie, l'étude des auto-anticorps nous apportent donc un élément de plus pour le diagnostic.

C'est la spécificité des anticorps intercellulaires qui présente la même valeur diagnostique que l'acantholyse permettant de rattacher au diagnostic des cas atypiques ou douteux et d'intégrer dans le chapitre du Pemphigus des bullozes non identifiées ou ce qu'on a appelé des mini-Pemphigus.

Les travaux de différents dermatologues, Madame JABLONSKA de Varsovie, de M. LEVER de Boston et de THIVOLET à Lyon ont montré l'opposition qui existe dans cet ordre d'idées entre le Pemphigus et la maladie de Dühring où les anticorps sont dirigés vers la membrane basale.

Cette technique de recherche d'anticorps anti-épiderme par immunofluorescence permet également d'éliminer d'autres bullozes telles que l'érythème polymorphe, la dermatite muco-synéchiante, le pemphigus familial bénin ou l'impétigo herpétiforme.

Mais c'est surtout au point de vue pronostique que la méthode paraît intéressante, car le titre de la réaction correspond étroitement à l'étendue et à la gravité des lésions cutanées et de ce fait, est proportionnel à l'évolutivité clinique du Pemphigus. Il en découle un corollaire thérapeutique : tant qu'il existe des anticorps anti-épiderme intercellulaires, il faut continuer le traitement et ce n'est qu'après la disparition définitive de ces anticorps, après plusieurs examens consécutifs, qu'on peut cesser toute thérapeutique.

Les dosages des anticorps signalés dans les observations de nos malades ont été pratiqués par Mme B. BUREAU-VEILLAN Nantes.

EN VOICI LES RESULTATS :

.....

OBSERVATION n° 1 - atteint d'un PEMPHIGUS VULGAIRE actuellement sans traitement depuis plusieurs mois présente un taux faiblement positif au 1/50ème. Il n'est donc pas guéri, mais du fait d'une étroite collaboration entre notre service et son médecin traitant, nous suspendons tout traitement sous surveillance étroite.

Si le cyto diagnostic permet d'éliminer de façon absolu la maladie de Dühring et toutes les autres maladies bulleuses on peut se demander si cette technique est capable de différencier les différentes variétés de *PEMPHIGUS* ; l'étude de nos différents malades nous a permis de bien voir certaines différences cytologiques mais ces images pour importantes qu'elles soient, doivent être confrontées avec la clinique et l'histologie classique.

Dans le *PEMPHIGUS SUBAIGU MALIN*, à bulles extensives, on trouve en général des cellules de différentes dimensions et parmi les plus volumineuses, le noyau prend un aspect monstrueux, bourgeonnant, parfois il a tendance à se diviser en contient de gros nucléoles basophiles.

Dans le *PEMPHIGUS VULGAIRE*, les cellules présentent les caractères décrits plus haut, mais leurs dimensions sont peu supérieures à la normale, seuls les noyaux sont hypertrophiés. Les cellules se disposent en amas et tous les éléments d'un même frottis sont de même taille.

Dans le *PEMPHIGUS de SENEAR-USHER et le PEMP HIGUS FOLIACE*, les cellules sont moins abondantes, assez uniformes, leur taille est celle d'une cellule malpighienne normale, les noyaux sont plus petits et plus réguliers.

Le *PEMPHIGUS BENIN FAMILIAL de GOUGEROT HAILEY* ne figure pas dans notre statistique, mais on sait que les cellules acantholytiques qui le constituent n'ont pas un aspect monstrueux.

Le cyto diagnostic permet donc un diagnostic précis du Pemphigus en montrant l' ACANTHOLYSE et cette image est plus fidèle et plus caractéristique que le classique signe de Nikolsky

Il permet dès le début de l'examen, d'éliminer les autres maladies bulleuses, c'est-à-dire la maladie de Dühring avec ses rares cellules épithéliales, polynucléaires, lymphocytes et monocytes. Le groupe herpès, zona, varicelles avec leurs cellules gigantesques à noyaux difformes, les bulles d'érythème polymorphe à bords émiettés et enfin toutes les autres bulloses sans caractère cytologique particulier.

Le cyto-diagnostic permet souvent également de porter un pronostic d'après l'aspect plus ou moins monstrueux des cellules ségréguées du frottis et il a permis à TZANCK de rattacher le syndrome de Senear-Usher au Pemphigus et de séparer le *PEMPHIGUS SUBAIGU*, des maladies infectieuses, pour le rattacher à ce même groupe de dystrophies.

Mais si le cyto-diagnostic nous paraît un premier temps indispensable et fructueux du diagnostic de *PEMPHIGUS*, il doit toujours être complété par un examen histologique de bulle.

HISTOLOGIE

Le grand signe histologique du pemphigus : c'est l'ACANTHOLYSE qui a été signalée pour la première fois en 1936 par CIVATTE et qui différencie les pemphigus des autres maladies bulleuses ; mais ce critère histologique doit déjà avoir été reconnu avant la biopsie par le cyto-diagnostic.

Cette acantholyse est due à la ségrégation des cellules par la lyse des filaments d'union des cellules malpighiennes.

On peut avoir un certain degré d'acantholyse dans d'autres maladies de la peau : maladie de DARIER, certaines kératoses séniles, épithélioma spino-cellulaire ou même dégénérescence ballonnisantes

du groupe herpès, zona, varicelle. Mais dans tous ces cas, le tableau clinique est différent et même histologiquement d'autres anomalies permettent de les différencier.

Parfois les cellules acantholytiques sont relativement peu nombreuses et difficiles à voir, mais on a alors un clivage en dents de scie qui est assez caractéristique.

CIVATTE a continué pendant plusieurs années à étudier les caractères histologiques des différentes bulles tandis qu'en BELGIQUE, DUPONT et PIERARD d'une part, et le Professeur LAPIERE d'autre part, faisaient des études parallèles.

Mais c'est CIVATTE qui semble avoir fait la mise au point la plus complète d'abord dans une mémorable communication à la Société de Dermatologie en 1943 puis au Congrès de Bruxelles en 1949. Ce sont ces travaux qui ont permis de préciser d'une façon absolue le diagnostic de Pemphigus, de formuler un pronostic et d'éliminer du groupe des Pemphigus, le pemphigus fébrile aigu des bouchers, les érythèmes polymorphes et toutes les autres éruptions bulleuses avec lesquelles il était confondu jusqu'alors.

"La bulle de Pemphigus a écrit, A. CIVATTE, est une cavité creusée dans l'épaisseur du corps muqueux par clivage, à la faveur d'une acantholyse complète". (photo n° 2).

C'est la définition même du Pemphigus et plus particulièrement du Pemphigus Vulgaire (Obs. n° 4- 2ème groupe). Les bulles qui ne répondent pas à ce schéma sont à exclure de ce groupe, mais le clivage peut se faire plus ou moins haut.

"Rarement très haut, disait CIVATTE, on le voit parfois à mi-hauteur sous forme d'une fente à peu près rectiligne, parallèle à la surface cutanée. Le plus souvent, il se fait beaucoup plus bas immédiatement au-dessus de la germinative. En réalité, on sait maintenant

après les travaux de FASSOTE, DIRECTOR, HELLIER, PERCIVAL, que cette bulle intra malpighienne basse est l'image même du Pemphigus Vulgaire alors que les situations hautes appartiennent plutôt aux autres variétés de pemphigus.

Le plancher de la bulle est formé le plus souvent par la couche germinative et festonnée en raison des papilles dermiques sous jacentes. Ces cellules basales sont parfois séparées les unes des autres par un petit espace libre formant comme des rangées de pierres tombales (DIRECTOR). Mais parfois également, il existe une ou plusieurs assises de la couche de malpighi soit que la bulle se soit formée en plein corps malpighien, soit qu'il se soit fait une séparation à partir de la couche germinative. Dans ce dernier cas, on peut avoir deux bulles superposées et séparées par des cellules malpighiennes.

Le plafond est donc constitué par le reste du corps muqueux tout au moins dans le pemphigus vulgaire ou par la couche cornée dans certaines formes que nous étudierons plus loin.

La bulle est ovale ou très allongée contrairement à la bulle de Dühring et les extrémités se terminent par un angle aigu ou même se prolongent comme l'a montré LAPIÈRE par une véritable fissure.

La cavité est en général remplie de sérosités et contient des cellules acantholytiques semblables à celles observées dans le cyto-diagnostic et qui proviennent des parois de la bulle. En plus, on a souvent quelques éléments inflammatoires des lymphocytes, des monocytes et des polynucléaires éosinophiles théoriquement moins nombreux que dans la maladie de Dühring ou le Pemphigus végétant.

Nous avons observé chez un même malade des bulles purulentes qui étaient peut être dues à une infection secondaire (Obs. n° 2) et des bulles totalement vides. Si la bulle purulente est

devenue sous cornée, il ne faut pas s'étonner que l'histologiste évoque l'impétigo bulleux car seule la clinique et le cyto diagnostique peuvent éviter l'erreur.

Le *PEMPHIGUS VEGETANT* de NEUMANN (1 cas, obs. n°5 2ème Groupe) débute lui aussi par des bulles qui sont rapidement remplacées par des formations végétantes en particulier dans les plis.

Il faut faire des biopsies précoces pour avoir une image de bulle typique intra malpighienne profonde d'origine acantholytique, confirmant l'examen cytologique. Plus tard au stade végétant, la bulle est réduite à une simple fente avec acanthose et papillomatose.

Il existe un contraste entre l'amincissement des premières couches de l'épiderme et l'hyperacanthose qui provoque la formation de végétations qui s'étendent loin dans le derme tandis que le tissu conjonctif prolifère également.

Mais ce qui est peut être le plus caractéristique, ce sont, soit dans le corps muqueux mais surtout à l'extrémité en massue des bourgeons interpapillaires, la présence de cavités, véritables bulles pemphigoïdes contenant des polynucléaires éosinophiles en très grand nombre avec quelques cellules acantholytiques. Cette éosinophilie typique se retrouve également sous forme d'infiltrat dans le derme. ce qui peut entraîner à discuter une toxidermie végétante.

Est-il possible histologiquement de différencier le *PEMPHIGUS FOLIACE* du *PEMPHIGUS SEBORRHEIQUE* ?

Il faut avouer que c'est assez difficile et c'est en général la clinique qui en décide tout au moins quand le tableau clinique est bien tranché, ce qui était le cas pour deux de nos malades (n° 2 - 1er groupe, n° 3- 2ème groupe), mais le diagnostic peut être rendu très difficile par des symptômes trompeurs variés ou surajoutés comme dans l'observation (n° 2 - 2ème groupe). Dans le *PEMPHIGUS FOLIACE* un peu évolué, on a une image d'érythrodermie exfoliante et la bulle

2ème GROUPE - THERAPEUTIQUE GENERALE

Il est impossible d'être schématique dans les prescriptions d'ordre général puisque la thérapeutique doit varier avec chaque cas particulier pour corriger les troubles présentés par le malade.

Ceci implique une surveillance quotidienne du malade qui doit être hospitalisé pour permettre au moins à la phase aiguë un certain nombre d'examens hebdomadaires : Numération globulaire ionogramme électrophorèse, cyto diagnostic...

Les corrections biologiques les plus fréquentes consistent alors, outre les diurétiques souvent utiles à apporter au malade, les protéines qui lui manquent et tous les autres éléments nécessaires à une vie normale en répétant les perfusions et même les transfusions sanguines.

Une courbe comprenant hématocrite, hémoglobine protéines et rapport sérine-globuline, permet de suivre le malade de plus près, et d'intervenir plus rapidement. C'est ce que nous avons fait pour un certain nombre de malades et en particulier pour le malade de l'observation n° 2 à une époque où la corticothérapie était encore inconnue. La rééquilibration du milieu intérieur de cette malade suivie pendant plusieurs années a permis incontestablement une survie et une guérison définitive.

3ème GROUPE - LE TRAITEMENT LOCAL

Ce serait une erreur grossière d'établir un traitement général correct et de négliger le traitement local.

Il ne faut pas oublier que la totalité des téguments est atteinte ainsi qu'en fait foi le signe de Nikolsky et les décollements bulleux. Il en résulte pour le malade non seulement des douleurs et des sensations de brûlures, mais chaque excoriation est une porte d'entrée pour l'infection microbienne.

Les antibiotiques par voie générale sont incapables à eux seuls de juguler l'infection, il faut faire les pansements aseptiques comme chez des grands brûlés. Si les bulles sont infectées, on peut les ponctionner avec une aiguille stérile. Si l'état général du malade le permet, le meilleur antiseptique est obtenu par les grands bains permanganatés à 1 pour 10.000, suivis d'attouchements avec des colorants en solution alcoolique ou si c'est très douloureux, en solution aqueuse, comme de l'Eosine : 2 %, de la solution de Milian : 0,25%; de l'hexomédine ou de la Rifomycine intra-veineuse (Rifocine) qui a une action élective sur le staphylocoque.

Si l'état du malade ne permet pas de le baigner, on peut se contenter de pulvérisations faiblement antiseptiques et d'attouchements avec les colorants.

Nous utilisons le moins possible des corps gras. jamais de pommade, rarement une pâte, parfois une crème de Dalibour à 1/1.000 ou un corticoïde-néomycine. Le classique liniment oléo-calcaire nous a rarement donné satisfaction en pareil cas. une poudre inerte nous paraît préférable.

Il arrive parfois que les pansements ne sont pas tolérés par le malade dont la peau est très sensible. Il faut alors éviter les manipulations inutiles et se contenter de l'envelopper dans une alèze stérile changée une ou deux fois par jour.

Dans le même ordre d'idée et en raison d'un suintement intense il nous est arrivé une ou deux fois de coucher le malade sur un lit de son stérile que l'on changeait journellement (observation n° 2 - 1er groupe).

Les soins des muqueuses sont très importants, la bouche des malades étant souvent le siège d'ulcérations douloureuses, les lavages de bouche avec des solutions antiseptiques et si possible anesthésiques sont indispensables ainsi que l'attouchement des ulcérations avec un colorant et les comprimés genre tyrothrycine qu'on fait sucer au malade dans la journée.

RESUME THERAPEUTIQUE

Comment peut-on schématiser le traitement d'un pemphigus actuellement ?

Il faut à notre avis faire un traitement d'attaque énergique avec la dose maxima de corticoïdes en prenant bien entendu toutes les précautions nécessaires et en observant les règles de prescription énumérées ci-dessus. Poursuivre ces doses élevées jusqu'à extinction complète des lésions, puis redescendre la gamme extrêmement doucement par demi-comprimé toutes les semaines, en surveillant l'évolution pour arriver à une dose-plancher qu'il faut établir par tâtonnement, parfois en plusieurs mois.

En même temps, bien entendu, rééquilibrer l'organisme par des perfusions et faire les soins locaux antiseptiques.

La dose d'entretien doit être continuée extrêmement longtemps, des mois ou des années et ne sera suspendue que lorsque les anticorps anti-épiderme auront disparu et ce à plusieurs examens consécutifs.

La technique qui consiste à donner une dose tous les deux jours ou tous les trois jours, ne nous a pas toujours donné satisfaction car on a vu des bulles récidiver pendant ces temps morts. Certains auteurs étrangers comme LEVER (Archives of Dermatology 1952) arrêtent plus rapidement le traitement et attendent une récurrence presque automatique pour refaire une cure intensive, la deuxième cure étant plus efficace, paraît-il.

Nous n'avons pas l'expérience de cette technique mais si malgré une dose plancher, une récurrence se produit, on refait un nouveau traitement d'attaque en général moins prolongé, mais avec un rythme similaire.

C'est au cours du traitement d'entretien qu'on a le plus d'avantages à associer à la corticothérapie, les antipaludéens de synthèse et les antibiotiques. Toutes les combinaisons sont possibles, ce qui permet d'arriver à des doses de plus en plus réduites avant d'arrêter complètement le traitement.

A quel moment arrêter le traitement ? Ceci revient à se demander quels sont les critères de guérison.

Il faut à notre avis que les signes cliniques et biologiques aient disparu depuis de longs mois et que l'état de santé du malade soit parfait. Il faut, en particulier, bien examiner les muqueuses buccales car c'est souvent dans la bouche ou sur les bords de la langue qu'on voit apparaître soit une rougeur, soit une petite bulle qui est le signe avant-coureur d'une récurrence.

Est-ce vraiment suffisant ?

Nous ne le pensons pas et il nous faudrait des tests biologiques spécifiques pour être absolument affirmatif.

La recherche des anticorps "antiépiderme" dans le sérum des malades va peut-être dans l'avenir constituer un test suffisant, nous l'espérons, mais nous n'avons pas encore assez de recul pour l'affirmer. Par contre, si cette recherche est positive, il ne faut absolument pas arrêter le traitement.

LE PRONOSTIC : Notre statistique est trop faible pour pouvoir établir des pourcentages mais il semble bien que nos cas soient comparables à ceux des statistiques générales. c'est à dire que le pronostic est inversé depuis la corticothérapie.

CONCLUSION

De cette étude, les éléments suivants nous paraissent devoir être retenus :

1° - Les possibilités que nous avons à notre disposition pour affirmer le diagnostic de *PEMPHIGUS* devant une éruption bulleuse, à savoir outre l'examen clinique avec les symptômes classiques habituels :

le cyto-diagnostic avec la présence de cellules acantholytiques, examen immédiat qui constitue un élément d'orientation diagnostique précoce de grande valeur.

l'histologie qui met en évidence la bulle intra-épidermique avec acantholyse par altération du ciment inter-cellulaire.

enfin, la recherche d'anticorps anti-épiderme dont les localisations immunofluorescentes correspondent exactement aux lésions initiales décrites par CIVATTE et qui, de ce fait, présente la même valeur diagnostique que l'acantholyse

2° - L'évolution de la maladie qui a vu son pronostic complètement transformé depuis l'installation de la corticothérapie.

avant 1960, les thérapeutiques mises en oeuvre étaient très souvent décevantes, parfois dangereuses et souvent inefficaces. Les différents essais thérapeutiques ont toutefois mis en évidence l'intérêt de l'antibiothérapie qui conserve aujourd'hui encore son utilité de médication d'appoint

Dans ce travail, nous rapportons l'étude de 12 cas de PEMPHIGUS dont 7 ont été traités par corticothérapie. Il en ressort

- que tout PEMPHIGUS diagnostiqué relève sans délai de la corticothérapie
- que l'administration de dose initiale importante est indispensable. Suivant notre expérience personnelle, nous avons utilisé pour deux de nos malades de 110 à 130 mg de delta cortisone (Cortancyl), mais pour les autres sujets (l'équivalence de 30 à 60 mg de ce corticoïde a suffi pour maîtriser la flambée bulleuse).

Comme LEVER, nous admettons qu'il est préférable de commencer le traitement par une dose trop forte que par une dose faible.

- que tout malade atteint de PEMPHIGUS doit être informé de la nécessité impérieuse de la permanence du traitement malgré les risques qu'il comporte. Plusieurs malades (obs. n° 1 - 2 - 5 - 6) ont vu leur affection réapparaître après un arrêt du traitement sans avis médical)
- qu'il faut adapter le traitement en fonction du sujet et que la réduction de la posologie initiale offre très souvent quelques difficultés. Très lente et progressive, elle peut durer des semaines voire même plusieurs mois. Ce qui ne tarde pas à "lasser" le malade qui n'ayant plus de lésions dermatologiques apparentes, se montre très impatient (observ. n° 5 - 7)
- enfin, et surtout il ressort que le pronostic s'est modifié depuis cette thérapeutique moderne ; notre modeste statistique qui repose sur 12 cas en fait foi.

Avant la corticothérapie sur les 5 sujets atteints de PEMPHIGUS 1 seul a survécu. Les antipaludéens de synthèse alternés avec le MORANYL, médication qui a ses partisans actuels, ont réussi à "guérir" notre malade.

Depuis l'avènement de la corticothérapie, sur 7 sujets atteints que ce soit d'un PEMPHIGUS VULGAIRE, VEGETANT, FOLIACE ou SEBORRHEIQUE :

- 1 seul est décédé, non de sa maladie bulleuse mais d'un schwannome malin (obs. n° 2).
- 2 sont cliniquement et histologiquement "guéris" et ont cessé tout traitement depuis plus d'un an (obs. n° 1 et 3).
- 2 sont cliniquement "guéris" mais le titre des anticorps anti-épiderme étant encore positif (obs n° 4 et 6)) 1/10ème, les corticoïdes sont maintenus à dose faible.
- enfin, 2 autres malades cliniquement améliorés (obs. n° 5 et 7), poursuivent leur traitement à domicile sous surveillance médicale. Ils reviendront adapter leur traitement et faire pratiquer les examens de routine afin de prévenir ou de traiter de façon concomittante les troubles secondaires à la thérapeutique.

3° - La recherche des anticorps n'apporte pas seulement un précieux élément de diagnostic, mais elle permet également de préciser à quel moment on peut se permettre d'interrompre la thérapeutique.

C'est le seul critère que nous ayons actuellement pour savoir si le malade est réellement "guéri" ou si on doit craindre la possibilité d'une récurrence.

4° - L'étude du *PEMPHIGUS* est encore en pleine évolution et les progrès réalisés ces dernières années sont considérables tant au point de vue diagnostic que traitement et pronostic, mais il reste encore un point important à étudier que nous avons volontairement passé sous silence en raison des théories actuelles encore controversées, c'est l'étiologie.

Parmi les nombreuses hypothèses, théories infectieuses, microbiennes ou virales, théories métaboliques, nerveuses, endocriniennes, ou néoplasiques, c'est avant tout la théorie virale qui prédomine.

Malgré les nombreux travaux qui se poursuivent actuellement tant en France qu'à l'étranger la preuve n'est pas faite encore de cette étiologie, et ce sera le travail des années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABILIS F. - MARTINS de CASTRO - JUAN - J. ANGULO (Brésil)
Importance du signe de NIKOLSKY dans le PEMPHIGUS FOLIACE.
... Annales de Dermatologie 1954 - p. 399
- 2 - ANTONELLI A.
Detection of cyto-pathogenic agents in cases of Pemphigus and Duhring's herpetiform dermatitis.
... Minerva derm. 42 : 528-34 - Nov 67 (Ita)
- 3 BAER
Pemphigus vegetans - Reports of a case with a 6 year follow up.
... Oral - Surg. 28 : 286 - 2 - Aug. 69
- 4 BANERJIR BN.
Biopsie studies of the liver and electrophoretic studies of serum and blister fluid in Pemphigus vulgaris.
... Hautarzt 17 : 302 - 3 juil 66 (Ger).

5 - BARBARA J.

Etude thérapeutique des Pemphigus de l'adulte
et en particulier du traitement associé par
Quinacrine et auréomycine.

... Thèse Paris 1963 - n° 28 - 121 p

6 - BERTACCINI

Nouvelles contributions de recherche à l'étude
des altérations endocriniennes et nerveuses du
Pemphigus.

... Annales de Dermato. et Syph. 2 Avril 1929.

7 - BEUREY J. et Coll.

Conflits antigène - anticorps révélé par
l'immunofluorescence dans le Pemphigus.

... Bull. Soc. Franç. Derm. et de Syph. 74 - 70 -
3 - 1967 (Fr.)

8 - BEUTNER J. et Al.

Auto-immunity in concurrent myasthenia gravis
and Pemphigus erythematosus.

... J.A.M.A. 203 - 845 - 9 - Mars 68

9 - BEUTNER et Al.

The immunopathology of Pemphigus and bulleus
Pemphigoid.

... J.A.M.A. 203 - 845 - 9) Mars 1968

10 - BOLGERT M.

Value of combined Quinacrine - Auréomycine -
Corticoïdes in Pemphigus.

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 75 - 534 - 9
1968 (Fre).

11 - BOLGERT - C. MIKOL et Melle KAHN

Pemphigus des muqueuses et Pemphigus végétant
traités par l'association Quinacrine Auréomy-
cine . Résultats durables.

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. (2) 161 2
Mars-avril 53.

12 - BOLGERT et Melle LE SOURD

Pemphigus végétant traité par l'association
Quinacrine-Auréomycine depuis 1952.

... Bull. Soc. Franç. Dermat. Syph. 17 janv.
Mars 1960.

13 - BOLGERT - Melle LE SOURD - Melle T. BOGOT - M. MODARA

Pemphigus Vulgaire à début buccal traité par
Quinacrine Auréomycine avec association initia-
le de corticothérapie

... Bull. Soc. Franç. Derm. 698 - Nov. Dec. 1957

14 - BOLGERT

Pemphigus foliacé compliqué de zona traité par
l'association de Quinacrine-Auréomycine à hautes
doses et de corticothérapie à petites doses.

... Bull. Soc. Franc. p. 15 - janv-Mars 1960.

15 - BOLGERT - LE SOURD - R. DELUZENNE

Intérêt du traitement associé Quinacrine-Auréo-
mycine Corticoïdes dans les Pemphigus.

... Bull. Soc. Franç. 75, n° 5 , p. 534-539
1968

16 - BOLGERT

Lésions viscérales dans 2 cas de Pemphigus vul-
gaire.

... Annales de Dermat. et Syph. p. 329 1944

- 17 - BRAUN - FALCO O. et al,

Electronic microscopie studies of the dynamics
of acantholysis in Pemphigus vulgaire.

... Arch. Klin. Exp. Derm. 225 : 33-41 27 May 66
(Ger)

- 18 - BRENNAN

Contributions to the study of Pemphigus

... Arch. Of. Derm. Syph. 1953 - n° 5-68 : 481-83

- 19 - BUREAU

Pemphigus végétant guéri par le Moranyi - Guéri-
son se maintenant au bout de 12 ans.

... Bull. Soc. Franc. p. 196 Juil aout 1945

- 20 - BUREAU-BARRIERE (Nantes)

Le début buccal des Pemphigus. Fréquence et son
diagnostic

... Gazette Médicale - Mars 1957

- 21 - BUREAU-BARRIERE - Mme BUREAU-VEILLAN

Le cyto-diagnostic des lésions bulleuses de la
cavité buccale, son intérêt dans le diagnostic
du Pemphigus.

... Sem. Hosp. Paris 14 Janvier 1964

- 22 - BUREAU-BARRIERE - DELAUNAY - JARRY

Pemphigus grave en cours de traitement par
association Auréomycine-Quinacrine.

... Ann. Dermat. et Syph. Mars-avril 1954

- 23 - CHARPY

Lésions viscérales du Pemphigus

... Presse Médicale - Mars 1955

24 - CHURCH R.

Pemphigus traité par les cortico stéroïdes

... Brit. J. Derm. Déc. 1960 , 72, n° 12
434-438

25 - CHORZELSKI T. et al.

Value of the antibody determination in
Pemphigus.

... Hautarzt 18 : 521 - 4 - Nov. 1967 (Ger)

26 - CHORZELSKI T. et al.

Antibodies in Pemphigoïd

... Dermatologica (Basel) 136 : 325 - 34 - 1968

27 - CHORZELSKI - BEUTNER - JORDON

The imimuno pathology of Pemphigus and Bullous
Pemphigoïd

... J. Invest. Derm. 1968 51 : 63-81 (Ger)

28 - CHROZELSKI T. et al.

Factors contributing to occasionnal failures
in demonstration of Pemphigus antibodies by
the immunofluorescence test.

... J. Invest. Dermat. 53 : 188-91 sept. 69

29 - CIVATTE J. et BELAICH S.

Les Pemphigus

... Revue du Prat. 1er sept. 1964, 14 n° 22
1765-2779

30 - CIVATTE

Diagnostic extemporané du Pemphigus par la mé-
thode des frottis.

... Annales de Derm. et de Syph. 1947

31 - COLOMB D.

Pemphigus during pregnancy. Diagnostic problem in herpès gestationis

... Bull. 76 : 136-7 - 1969 (Fr.)

32 - COMBES F.C. - O. CANIZARES

Pemphigus vulgaris

... Archivis of dermatol. 6 : 786-802 - déc. 1950

33 - CONRAD - GREENHOUSE - WEISS

Traitement du Pemphigus par la cortisone.

... Ann. de Derm. et de Syph. 1955

34 - CORDERO (Buenos Aires)

10 ans de cyto-diagnostic dans les maladies bulleuses

... Annales de Derm. et de Syph. 1959

35 - COSTELLO M.J. - JAIMOWITCH L. et DANNENBERG M.

Treatment of Pemphigus with corticosteroids.

... J.A.M.A. 1957, 165, 1249-1255

36 - CROSTI A.

Virus disease in Pemphigus and bullous dermatitis.

... Atti. Accad. Med. Lombard 22, supp. 2769-78 - 1967 (It.)

37 - DAVIDOFF

1 cas de Pemphigus guéri par l'inoculation de la vaccine.

... Ann. de Derm. et de Syph. 1930

38 - DEGOS R.

Traité de Dermatologie

... Ed. Mes. Flammarion, Paris.

39 - DEGOS R. - Robert et C. GARNIER

Pemphigus Vulgaire guéri par le MOOranyl avec recul de 2 ans.

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. Nov.- Déc. 1951 p.560

40 - DEGOS

Problèmes généraux des lésions de la muqueuse buccale

... Revue de Dermatologie France Nord 22 : 59-60
1967 (Fr.)

41 - DUPERIE et JOULIA et M. C^t FAURE (Bordeaux)

3 cas de Pemphigus aigu grave traités par la Pénicilline

... Ann. de Derm. et de Syph. Juin 1946 p. 813

42 - DUPERRAT B.

Pemphigus Vulgaire

... Revue du Prat. 21 Fev. 1963, 13, n° 6, 633-634

43 - DUPERRAT B., FRIEZ P., LAROCH J.L. et CAYRON R.

... Presse Médicale, 25 Décembre 1961, § 2655

44 - DUPERRAT B.

Predominantly bucco-pharyngeal malignant Pemphigus
cortico-résistant for a long time responsive to a cor-
ticoïd aureomycin quinacrin, combination.

... Bull. Soc. Franç. Derm. et de Syph. 76 : 28 -1969 (Fr.)

45 - DUVERNE - MOUNIER - M.J. PERRAT (St-Etienne)

Pemphigus végétant avec complications insolites et insuf-
fisance surrénale terminale.

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. Août 1968, 75, n° 2
p. 262 .

46 - EBRINGER A.

Pemphigus Vulg. Successfully treatment urth cyclophospha-
mide.

... Ann. Int. Med. 71 : 125-7 - jul. 69 - 71, n° 1
125-127

47 - FASSOTTE

Pemphigus - Intérêt des Antibiotiques dans les maladies bulleuses.

... Ann. Derm. et Syph. 1952

48 - FLORIAN - VERTES

Pemphigus - Déplacement des facteurs extra-cellulaires et intra-cellulaires.

... Ann. Derm. et Syph. 1948

49 - FOLDVARI et BALO

Investigations concerning the genesis of Pemphigus.

... Acta Derm. Venereol. Proc. II th Internat Congr. Dermat. 1957, vol. III, p. 326-328

50 - FONROBERT

Etat actuel des recherches sur le Pemphigus.

... Ann. Derm. et Syph. 1930

51 - GLUKHEN'K II BT et al.

Late results of Pemphigus treatment with steroid hormones.

... Vrach Delo 10 : 84-6 oct. 68 (Rus)

52 - GOUGEROT - CARTEAUD - DEUIL et COURTENAY

Pemphigus végétant guéri par le 309 RP.

... Ann. Soc. Derm et Syph. Oct. 1942, p. 479

53 - GOUGEROT - AZERAD - C. GRUPPER - J. HEWITT

Maladie d'Addison au cours d'un Pemphigus après traitement par Moranyl et Auréomycine.

... Bull. Franç. Soc. Derm. et Syph. janv. Fév. 1952
- p. 28-29.

54 - GOUGEROT et BROUET

Dissociation des signes cutanés et des signes généraux
du Pemphigus vulgaire.

... Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 2 = 1396

55 - GRAHAM J. - BINGUR O. - BURGOON CAROLL B.

Cyto-diagnostic of inflammation dermatoses.

... Arch. Of Derm. 1963

56 - GRINDON

Trypasamide dans le Pemphigus aigu.

57 - GRIVEAUD - ACHARD

critères cliniques - histologiques - biologiques
Conceptions étiopathogéniques.

... Ann. Soc. Franç. Derm. et Syph. 1953

58 - GRIVEAUD - ACHARD

Evolution de 2 cas de Pemphigoïde Séborrhéique traités
par le Sublimé

... Ann. Derm. et Syph. Mai-juin 1960 - p. 372

59 - GRUPPER Ch et BOURGEOIS - SPINASSE J. Mme

Pemphigus vulgaris post-corticoïd bone, muscular and
metabolic complications.

... Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 76 : 82-4 - 1969 Fr.

60 - HADIDA E. et SAYAG J. Mme

Traitement du Pemphigus par les corticoïdes.

... Encyclopédie médico-chirurgicale 1962.

Derm. 12.460 - A, o, 9-11.

... Bull. So. Franc. Derm. Nov-déc. 1962, 69, n° 5,
932-36

- 61 - HATANO H. et al.
Pemphigus vulgaris.
... Surg. Ther. (Osaka) 16 : 585-90 - May 67 (Jap)
- 62 - HY R. (Angers)
Pemphigus foliacé évoluant depuis de nombreuses années
... Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. Mars-avril 1954 2 :
174
- 63 - HY R. (Angers)
Pemphigus Foliacé
... Société de Derm. Filiale d' Ouest - 1953
- 64 - JABLONSKA S. et al.
Immunoelectrophoretic studies in Pemphigus.
... MUNCHEN Med. WSCHR 109 = 1530 - 6 21 jul. 67 (ger)
- 65 - JABLONSKA S.
Signification de la cytologie et de l'histologie dans
le diagnostic différentiel des maladies bulleuses.
... Acta derm. Vener. Proc. IIth Intern. Cong. Derm.
1957 , vol. II, P. 277- 285 (Ger)
- 66 - JAIMOVICH L. - INTEBI D., et KAMINSKY A.
L'emploi de la bétaméthasone dans le traitement du Pem-
phigus vulgaire
... Prensa. med. argent. 22 Juin 1962, 49, n° 25
1369-1372
- 67 - JORDON RE et al.
Complement immunofluorescent staining in bullous
Pemphigoid.
... J. Lab. Clin. méd. 74 : 548 - 56 - oct. 69

68 - JORDON RE et al.

Childhood Pemphigus Vulgaris. Report of a case
... Arch. Derm. Chicago 99 : 176-9 - feb. 69

69 - KOGOJ

Les dermatoses bulleuses

... Acta derm. Venereol. Proc. IIth Internat. Congr. Dermat. 1957, vol III p. 269-76

70 - KRASNOV BI et al.

On the problem of the use of corticosteroids in pregnancy .

... Vestn Derm. Vener. 40 : 67-70 - déc. 66 (Rus)

71 - KRASNOV BI et al.

Expérience in the ambulatory treatment of patients with chronic pemphigus with corticosteroids.

... Vestn. Derm. Vener. 40 : 72 - 5 June 66 (Rus)

72 - KRONDAT'EV GG et al.

Results of treatment of patients with Pemphigus with corticosteroids and other preparations.

... Vrach Delo 6 : 149 - 50 - Jun 67 (Rus)

73 - KUHN - IVERSON

Pemphigus Vulgaris

... Ann. Derm. et Syph. Mai 1948

74 - LAPIERE - VAN KUNLKELLEN - DUSSART

Valeur des critères pour le diagnostic entre Pemphigus et Dermatites polymorphes de Dühring - Brocq.

... Ann. Derm. et Syph. Nov. 1939

75 - LAUGIER P. et BULTE Cl.

Deux cas de Pemphigus traités par le Triamcinolone
... Bull. Soc. Franç. Derm. Nov-déc. 1961 - 68, n° 5
968-970

76 - LECKZINSKY

Sur le stade initial du Pemphigus
... Ann. Derm. et Syph. Juil. 1930

77 - LEVER WF et HASHIMOTO K

Etiologie et traitement du Pemphigus et du Pemphigoïde.
... J. Of. Invest. Derm. déc. 1969, 53, n° 6, 373 389
15 fig.

78 - LEVER F.

Pemphigus
... Arch. of. Derm. et syph. 1951

79 - LEVER WF., WHITE H.

Treatment of Pemphigus with corticosteroids.
... Arch. Derm. 1963, 87, 12 -26.

80 - LEVER WF. et GOLDBERG H.S.

Traitement du Pemphigus Vulgaire par Méthotrexate
... Arch. of Derm. Juil. 1969 100, n° 1 70 - 78

81 - MACOLA

Pemphigus végétant de Neuman - Considération sur l'étude
biochimique du sang.
... Ann. Derm. et Syph. 1938.

82 - MAGANA M.

Diagnostico y tratamiento de los Penfigos
... Dermatologia (Revista Mexicana) oct. Dic. 1956

83 - MASLOOVSKI J.

A syndrome with characteristic traits of endogenous depression in the course of treatment of Pemphigus with dexamethasone.

... Psychiat. Pol. 2 : 685 - 6 Nov. Déc. 1968

84 - MAWAS J. - SIDI E. - MELKI G. - PACK J.

Pseudo-Pemphigus de l'oeil et Pemphigus cutané

... Bull. Soc. d'opht. de France 3, p 1 à 7, 1953

85 - MAWAS J.

... Thèse Paris 1954

86 - MICHEL P.J.

4 year survival a patient with subacute vegetating Pemphigus treated with intra-muscular Soludacron

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 73 : 540-541
Sept. Nov. 66 (Fr.)

87 - MUSUMECI C.

Valeur des constatations histologiques dans l'interprétation et le diagnostic des dermatoses bulleuses primitives.

... Annales Derm. et Syph. 1953

88 - NELSON C.T

Traitement du Pemphigus par des préparations cortisoniques

... HAUTARZT Sept. 1964, 15, n° 9, 486-487

89 - NICOLAS - ROUSSET - THOMASSET

Amélioration importante d'un Pemphigus végétant de Neumann

... Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. TI. 139

90 - NIEDZWIECKA - KOTOWICZ A.

Our evaluation of results of the treatment of Pemphigus
in the light of 10 year-observations.

... Przegl-Derm. 55 : 645 - 51 - sept-oct 68 (Pol)

91 - PALATELLA G.

On the Oral manifestations of Pemphigus

... Ann. Stomat. (Roma) 17 : 489-503 Jun 68 (It)

92 - PAUTRIER M.L.M. et Mlle ULLMO A.

Traitement du Pemphigus par le 205 Bayer-Germanin et le
309 RP.

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1934 2 : 1495

93 - PER M.I. - MASHKILLEISON A.L.

Remote results of continuous systematic corticosteroid
treatment of pemphigus.

... Dermatologica 1962, 124, 99-109

94 - REYMANN - SOBYE

Pemphigus végétant : traitement du Pemphigus par ACTH

... Ann. Derm. et Syph. 1952

95 - REZNICK L. - LEVER W.F. - FRAZIER C.N.

Treatment of Pemphigus with A.C.T.H. cortisone and
prednisone.

... New Eng. J. Med. 1956, 255, 305-315

96 - RIMBAUD

Traitement des dermatoses bulleuses du groupe des
Pemphigus.

... Gaz. Med. Mars 1957

97 - ROOK A.J.

A Pemphigoid eruption associated with carcinoma of the bronchus.

... Trans. St John Hosp. Derm. Soc. 54 : 152 - 4-1968

98 - SAGHER

Pemphigus, a disease of the ectodermal structures of skin and mucous membranes

... Acta Derm. Venereol. Proc. IIth Internat. Congr. Derm. 1957, Vol. III, p. 312

99 - SANDERS S. - BRODEY M. - NELSON C.T.

Cortisosteroid treatment of Pemphigus.

... Arch. Dermat. 1960, 82, 717 - 724

100 - SCHWEERS Ca

Further observations on Pemphigus vegetans

... Oral Surg. 28 : 442-50 - Sept. 69

101 - SIDI E. et MELKI G.

Pemphigus buccal

... Gazeta Medica Portuguesa Vol. X janv-fév. 1957

102 - SIDI E. - REINBERG A. - HINCKY M.

L'association des antipaludéens de synthèse à diverses drogues dans le traitement de certaines dermatoses graves ou rebelles.

... Presse Médicale 1960, 68, 833-835

103 - SONNENBERG

Traitement continu du Pemphigus par les injections de Sublimé.

... Ann. de Derm. et de Syph. Mars 1939

104 - SPILLMANN- WATRIN - CREHANGO

Pemphigus.

... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 1939, 1940 - p. 771

105 - SPILLMANN - WEISS - ROSENTHAL

Pemphigus à bulles extensives très amélioré par le traitement de Leckzinsky

... Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 1934, I : 45

106 - STEVANOVIĆ D.V.

Pemphigus, pregnancy and cortisone therapy

... Hantarzt 17 : 118-21 - Mars 66 (Ger)

107 - STEVENSON C.J.

Treatment in bullous diseases with corticosteroid drugs and corticotrophin.

... British J. Derm. 1960, 72, II-21

108 - STOUGHTON R.B.

Long term management of pemphigus vulgaris with corticotrophin.

... J.A.M.A. 1956, 160, 1011-1014

109 - TALBOOT - COOMBS

Pemphigus - Etude expérimentale chez 34 malades

... Ann. de dermat. et syph. Fév. 1940

110 - THIVOLET J. - BEYVIN

Maladie de Dühring - Brocq et anti-corps anti membrane basale.

... Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. 1968, 75 : 639-643

- 111 - THIVOLET J. et al.
Anticorps anti-épiderme dans les dermatoses bulleuses.
... Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. 74 : 703 1967
- 112 - TYE M.J. - BLUMENTAL G. - LEVER W.F.
Pemphigus Erythematosus. Favorable response to topical
treatment.
... Arch. Derm. 1964, 90, 307-309
- 113 - TZANCK, ARON - BRUNETIERE
Le cyto-diagnostic immédiat.
... Sem. Hôp. 1949, 3973 - 3981
- 114 - VACCARI R. et RIVA P.C.
Considérations clinico-statistiques sur les cas de
Pemphigus vus à la clinique dermatologique de MODENE
de 1951 - 1960.
... Minerva dermat. 1963 - 38 n° 3, 103-107
- 115 - VIEIRA
Pemphigus foliacé
... Ann. de Derm. et Syph. Mai 1940.
- 116 - WAKIYAMA H.
Supplement to histopathological finding on Pemphigus
and similar diseases.
... Acta med. (Fuknoka) 37 : 30-46 Janvier 67 (Ja)
- 117 - WATRIN J. - MICHON P. - et MICHON C.
Applications de la transfusion en dermatologie.
... Semaine des Hôpitaux 1954 - n° 43 p. 2733
- 118 - WATRIN J. - BENREY J. - MICHON C. - LEDUC R. - LECLERC M.
Pemphigus foliacé
Traitement par transfusions A.C.T.H. CORTISONE et D.O.C.A.
... Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph. Juil-Oct. 52 395-396

119 - WATTER W. (Vienne)

Sur le sort du Pemphigus traité par la cortisone

... Dermatologica Janvier 1967 114 : 17

120 - WELLS G.C. et BALLARD R.M.

Traitement du Pemphigus vulgaire au cours de la grossesse

... Proc. Roy. Soc. Med. Juil. 1969, 62, n° 7, 666-667

121 - WILGRAM G.F. - CAULFIELD J.B. - LEVER W.F.

An electron microscope study of acantholysis in
Pemphigus vulgaris.

... J. Invest. Derm. 36, 373, 1961

122 - WITTELS W.

Ergebnisse der kortikosteroidtherapie beim pemphigus
vulgaris.

... Derm. Wschr 1960, 141, 401-410

123 - ZOON J.J. et P. VAN AKEN (Utrecht)

Le traitement du Pemphigus par cortisone ou corticotro
phine.

... Arch. Of derm. V 75 - janv. 1957 I : 112 116

124 - ZIPROWSKI - KRAKOWSKI A. et BORNSTEIN LA.

Pemphigus vulgaire et greffe de peau

... J. Of. Invest. Derm. Mai 1960 34, n° 5 285-287



